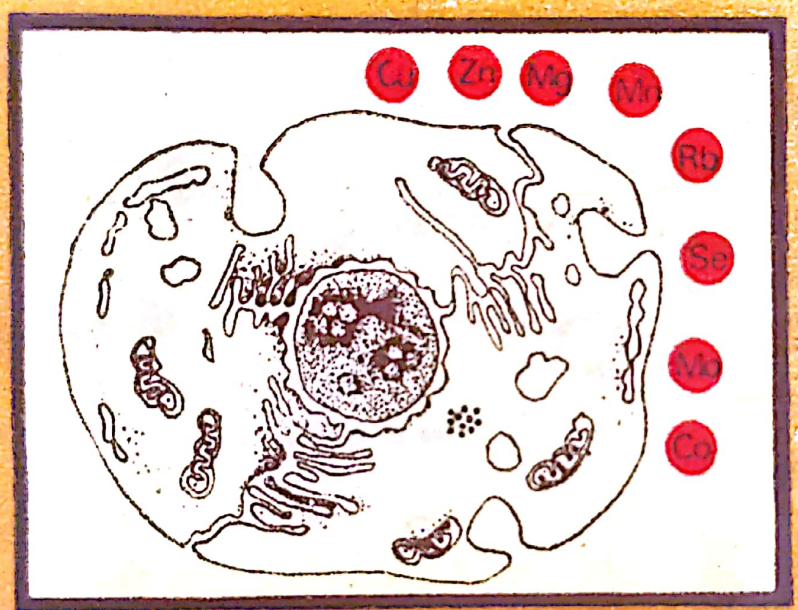
Octavia Mărgineanu ○ Nicolae Miu

OLIGOMINERALELE ÎN BIOLOGIE ȘI PATOLOGIE



DACIA

OCTAVIA MĂRGINEANU • NICOLAE MIU

OLIGOMINERALELE ÎN BIOLOGIE ŞI PATOLOGIE

EDITURA DACIA
CLUJ-NAPOCA, 1984

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Interesul pe care oligomineralele îl prezintă pentru cercetătorii din domeniul biologiei și medicinii este din ce în ce mai mare. Numeroasele studii vin să demonstreze acțiunea lor biocatalizatoare precum și rolul plastic pe care oligomineralele îl îndeplinesc în organismele vii. Multe lucări încearcă să lămurească mecanismul lor intim de acțiune, să aprofundeze intervenția lor în metabolismul celulei, implicit rolul pe care îl au în păstrarea stării de sănătate și în producerea îmbolnăvirilor.

Nu sînt descoperite încă toate oligomineralele care participă la menținerea vieții, după cum la unele din cele deja cunoscute nu sînt deslușite în totalitate efectele lor fiziopatologice.

Lucrarea de față nu urmărește abordarea exhaustivă a problematicii oligomineralelor, deosebit de vastă, ci se concentrează în primul rînd asupra acelora care au deja o importanță în activitatea medicală (Mg, Zn, Cu) și care au constituit și studiul nostru în clinica copilului, pe o perioadă de peste un deceniu. Astfel, magnezioterapia s-a dovedit deosebit de utilă fiind singurul remediu salutar în variatele sindroame severe de hiperexcitabilitate neuromusculară; terapia cu zinc s-a folosit în unele sindroame de malnutriție, enteropatii cronice, precum și în hipogonadism la băieți, iar administrarea cuprului a fost necesară în tratamentul unor anemii carențiale ca și în pluridefícitele distroficului.

Celelalte oligominerale abordate sînt cele care prin cercetările de biochimie și fiziologie din ultimii ani și-au cîștigat un loc însemnat în biologie și parțial în clinica

Scanned with OKEN Scanner

umană (Mn, Co, Mo). De asemenea, au fost tratate oligominералele (Rb, Se) a căror rol biologic este încă incomplet precizat, dar a căror proprietăți cunoscute pînă în prezent reprezintă interes pentru fiziologia organismului uman și deschid noi perspective în unele domenii de patologie.

Au fost lăsate la o parte acele oligominerale a căror acțiune este de acum bine cunoscută și verificată în practica medicală și despre care există numeroase publicații în revistele medicale de specialitate (Fe, I, Fl), precum și cele mai recent descoperite, dar încă insuficient studiate; rezultatele obținute de către diverșii cercetători fiind adesea contradictorii (Ni, V, Si etc.).

AUTORII

CUPRINSUL

ROLUL BIOLOGIC AL OLIGOMINERALELOR 9

Metabolismul general al oligomineralelor 11
Modificări patologice. Generalități 15
Oligomineraloterapia. Generalități 16

MAGNEZIUL 20

Metabolismul magneziului 20
Rolul magneziului în organismele vii 31
Proprietățile biochimice ale magneziului 31
Rolul magneziului intracelular 32
Intervențiile magneziului în fiziologie 34
Magneziul și fiziologia neuromusculară 34
Magneziul și unele reglări metabolice 35
Deficitul de magneziu 43
Forme clinice neuromusculare 43
Forme neurologice 46
Forme musculare 47
Forme în psihiatrie 47
Forme legate de teren 47
Manifestări osoase ale deficitului de magneziu 48
Magneziul și bolile tubului digestiv 53
Deficitul de magneziu și cordul 55
Magneziul și alergia 58
Tratamentul deficitelor magneziene 61
Retenția de magneziu 61

CUPRUL 68

Generalități 68
Metabolismul cuprului 75
Funcțiile cuprului în organism 82
Variații patologice 89
Probleme terapeutice 95

MANGANUL 101

COBALTUL 107

Generalități 107
Metabolismul și interrelațiile cobaltului cu alte elemente . . . 110
Rolul biologic și funcțiile cobaltului în organism 116
Variații patologice 117
Considerații terapeutice 121

Scanned with OKEN Scanner

RUBIDIUL 128
MOLIBDENUL 133

Generalităţi 133
Metabolismul molibdenului 135
Rolul şi funcţiile molibdenului în organism 136
Variaţii patologice 142

SELENIUL 149

Metabolismul seleniului 149
Rolul variaţiilor seleniului în patologie 152

ZINCUL 155

Generalităţi 155
Metabolismul zincului 165
Rolul şi funcţiile zincului în organism 173
Variaţii patologice 182
Consideraţii terapeutice 193

Scanned with OKEN Scanner

ROLUL BIOLOGIC AL OLIGOELEMENTELOR

Importanța biologică a oligoelementelor este cunoscută încă din secolul trecut prin cercetările lui GABRIEL BERTRAND (1894), care a studiat elementele întîlnite în cantități mici la plante și la animale, interpretate înainte ca fiind impurități. El consideră că manganul acționează ca și o „enzimă", utilizînd oxigenul din aer drept substrat. Această descoperire i-a sugerat ideea că metalele existente în cantități infime trebuie să aibă pentru ființele vii un rol esențial, fie ca și constituenți ai enzimelor, fie intervenind în sinteza enzimelor. Astfel, el emite ipoteza că elementele metalice joacă un rol esențial în stare de coenzimă. Greutatea moleculară a acestor elemente fiind redusă în raport cu cea a moleculei proteice, proporția acestor metale în celulele vii este necesară în cantități mici, de unde denumirea de oligoelemente.

Aceste lucrări au suscitat interesul cercetătorilor din lumea întreagă, în prezent existînd numeroase publicații care abordează problema elementelor constituente ale organismelor vii, cu rol plastic sau energetic, a căror concentrație este importantă: O, H, N, C, Ca, Na, K, Cl, Fe etc. Alături de acestea figurează un număr suficient de mare, aproximativ 25—30 de alte elemente, prezente în cantități foarte mici, și a căror rol pare să fie cel de catalizator (Cu, Zn, Co, Mn, Mo, Cd, Cr etc.).

Ființele vii sînt adevărate uzine biochimice care nu funcționează decît grație fenomenelor enzimatice și prin extensia celor de cataliză. Funcțiile enzimatice apar nedisociabile de aceste oligoelemente considerate pînă nu de mult ca și cantități neglijabile.

Studiile actuale deschid calea cercetărilor viitoare în ideea de a descoperi cît mai complet funcțiile oligoelementelor, extinzînd cunoștințele necesare în ceea ce privesc enzimele și funcțiile lor, urmărindu-se înțelegerea mecanismelor enzimatice și descifrarea cît mai completă a compoziției minerale a ființelor vii, care este departe de a fi cunoscută.

Un *oligoelement* este elementul care se găsește în organism în cantitate mică, față de elementele zise majore. După FORSEN (1972), orice element din materia vie care se găsește în concentrație mai

Scanned with OKEN Scanner

mică decît 0,01% greutate substanță uscată în corpul uman este denumit oligoelement. Această calitate nu este suficientă pentru a-i conferi rolul de element indispensabil pentru metabolismul organismului viu. Alte precizări permit să se facă o distincție, pe de o parte între elemente absolut indispensabile vieții (oligoelemente esențiale, cu rolul fiziologic important), și pe de altă parte oligoelemente anormale care pot avea un rol toxic. Trebuie remarcat însă faptul că și o concentrație excesivă dintr-un oligoelement esențial poate deveni toxică pentru organism.

Pentru a fi considerat esențial un oligoelement trebuie să îndeplinească cîteva criterii.

După UNDERWOOD, E. J. (1977), un oligoelement este apreciat a fi esențial atunci cînd în condițiile obișnuite de existență este necesar organismului pentru menținerea sănătății și a bunei stări.

Pentru MESSER și colab. (1974) un oligoelement esențial trebuie să îndeplinească două criterii: lipsa lui, dar cu un regim alimentar complet, să provoace o stare de carență specifică, iar starea produsă să poată fi prevenită sau vindecată numai prin adăugarea elementului respectiv. Acestor condiții fundamentale li se mai adaugă și altele cum ar fi: carența să fie însoțită de anumite modificări biochimice sau fiziologice, să fie corelată cu o hipoconcentrație a elementului, modificări care se redresează cînd carența este prevenită sau tratată și să se poată demonstra un mecanism homeostatic care să regleze concentrația tisulară a elementului.

COTZIAS, G. C. (1972) pretinde următoarele calități unui oligoelement pentru a-i defini esențialitatea: să fie prezent în toate țesuturile sănătoase a tuturor organismelor vii; să aibă o concentrație relativ constantă; să provoace prin carență anomalii structurale și fiziologice la diverse specii; să prevină sau să vindece, prin aportul său, tulburările induse de către carența sa.

Astăzi se recunoaşte rolul esențial al următoarelor oligoelemente: cupru, zinc, cobalt, molibden, fier, fluor, seleniu, iod, crom, mangan, vanadiu, nichel, siliciu, la care studii ulterioare vor adăuga probabil și alte elemente cum ar fi arsen, stronțiu, brom, bor etc.

Necesitățile în oligoelemente ale organismului uman și animal sînt asigurate prin aport alimentar. Părerea existentă pînă nu demult referitor la imposibilitatea carenței de oligominerale în alimentația omului zilelor noastre a evoluat. Intensificarea productivității agricole se pare că nu are în vedere, în suficientă măsură, și calitatea produselor în care oligoelementele ocupă un rol important. Utilizarea insecticidelor, fungicidelor și a îngrășămintelor chimice pentru tratamentul solului și al culturilor de cereale ar putea duce la un dezechilibru între minerale, prin formarea de combinații

Scanned with OKEN Scanner

sau antagonisme induse de către produșii chimici elaborați, făcînd astfel inutilizabile unele dintre oligoelemente prin incapacitatea organismului de a le asimila. Această situație devine neliniștitoare cu atît mai mult cu cît sporadic au fost întîlnite chiar și intoxicații accidentale cu aceste substanțe. În Japonia s-au semnalat cazuri de „Itai-itai", o formă de osteomalacie, cauzată de cadmiul rezultat din activitățile miniere locale care au poluat apa folosită în viața de toate zilele.

Utilizați cu discernămînt și judicios, produșii de fertilizare ai solului pot să aibă efecte binefăcătoare. În Cehoslovacia, îngrășămintele conțin cantități însemnate de molibden, cu efect favorabil asupra cariei dentare, reducînd incidența acesteia. Se depune selectiv pe țesutul tare al dinților și totodată potențează efectele similare ale fluorului. Acest fapt trebuie avut în vedere pentru viitor, în ideea de a renunța eventual la fluorizarea apei potabile, procedeul fiind foarte costisitor.

Dezechilibrele ecologice pot duce la ingerarea de cantități anormale de oligoelemente. Un sol foarte sărac în cobalt și fier poate duce la instalarea unei anemii carențiale la om.

METABOLISMUL GENERAL AL OLIGOELEMENTELOR

În organism, oligoelementele se găsesc sub formă de *complexe*, cu molecule mici sau cu proteine (specifice sau nespecifice), mult mai rar sub formă de *ioni liberi* sau *integrați* prin legături covalente. Același element se poate prezenta sub forme diferite, după cum este vorba despre locul de absorbție, cel de utilizare sau stocaj, calea de transport (sînge) sau de eliminare (urină, fecale, sudoare).

Diferitele etape esențiale ale metabolismului unui oligomineral reies sugestiv din schema propusă de către B. MALJOURNAL (1980).

Absorbția intestinală a oligomineralelor este complexă, ele găsindu-se în alimentație sub forme diferite. Absorbția se poate face prin simpla difuziune sau, pentru doze fiziologice, poate interveni un transportor. Este posibilă o stocare tranzitorie în celulele intestinale pe proteine nespecifice (spre exemplu, metalotioneina).

Transportul sanguin se efectuează prin transportori care pot fi diferiți: molecule mici, cum ar fi acizii aminați sau vitaminele, cu care oligoelementele se asociază formînd complexe; proteine vectoare nespecifice, cum sînt albuminele transportoare avînd locuri

Scanned with OKEN Scanner

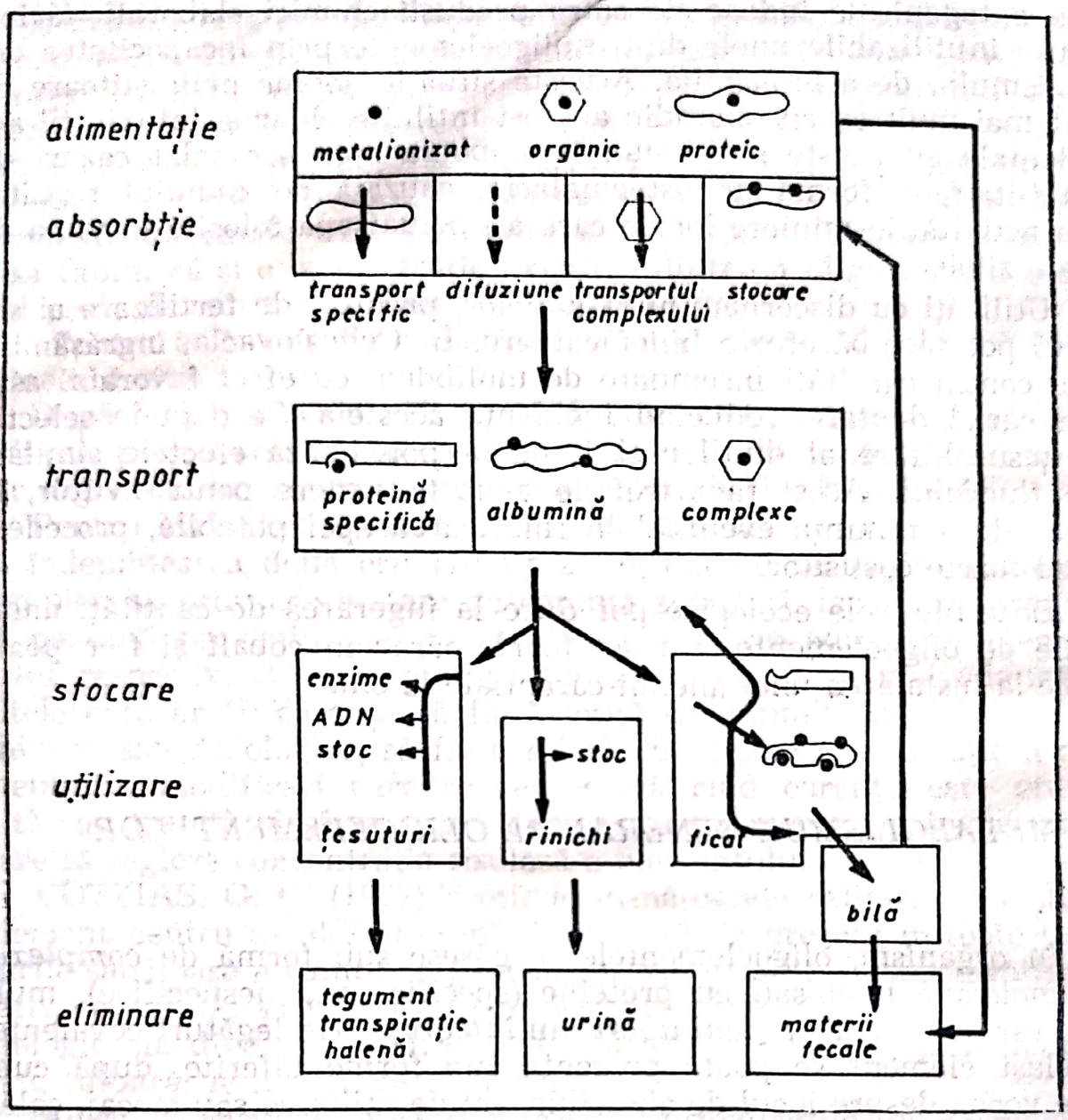


Fig. 1. Metabolismul general, după B. Maljournal, 1980.

precise de fixare; proteine relativ specifice, care sînt veritabile metaloproteine.

Stocarea se face în marea lor majoritate la nivelul ficatului pe proteine specifice (feritina, pentru Fe) sau pe proteine nespecifice (metalotioneina pentru Cu, Zn și Mn).

Utilizarea tisulară a oligoelementelor se efectuează pe două căi principale: fie metabolică, *in situ*, fie încorporată în enzime cu rol biochimic major, metaloenzime.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea ia căi diferite după forma chimică: oligoelementele cationice sînt excretate în principal prin bilă, găsindu-se ulterior în materiile fecale (Cu, Zn, Mg, Fe, Ni, Mn). Este posibil și un ciclu enterohepatic, în anumite condiții și la o parte dintre ele. Oligoelementele anionice (I, Fl, Mo, Co, Se) se elimină în mare parte prin urină, pînă la 50—88%. Mai rar se întîlnește și calea de eliminare pulmonară sau chiar sudorală.

Pentru necesitățile metabolismului celular, oligoelementele se găsesc sub formă de: *metaloenzime,* metalul fiind integrat în structura moleculară a enzimei prin legături solide încît nu poate fi îndepărtat decît prin chelatori puternici. Metaloenzima intervine în reacțiile de hidroliză ale legăturilor peptidice și a esterilor fosforici și în procesele de decarboxilare și oxidoreducere, cu rol și în sinteza și stabilizarea proteinelor; — *activatori enzimatici,* comportîndu-se ca și cofactori în reacție, ușor disociabili, fiind slab legați de structura proteică enzimatică, metalul potențializează, activează enzima. Reacțiile catalizate de către acești activatori sînt foarte asemănătoare cu cele catalizate de către metalul singur sau de alte coenzime. Potențarea activității enzimatice nu este proprie oligoelementelor; — *complexe intermediare* în care oligometalele fac parte integrantă din structură conferindu-i activitate specifică. Cobaltul și cromul intră în astfel de complexe. Co reprezintă 4% din cianocobalamină, Cr trivalent este integrat în „factorul de toleranță la glucoză", complex organic termostabil cu două molecule de acid nicotinic la un atom de Cr și acizi aminați (cisteina, glicocolul și acidul glutamic). Spre deosebire de vitamina B_{12}, acest complex poate fi sintetizat de către organismul uman și poate fi legat de insulină.

Oligoelementele sînt necesare pentru multiple funcții în organism, mai ales pentru *creștere* celulară și osoasă. Rol mai important în acest sens revine zincului și manganului. Nanismul hipogonadic s-a descris ca o consecință a unei carențe alimentare în Zn. Aportul mineralului duce la reluarea creșterii, intervenind probabil prin intermediul fosfatazei alcaline osoase. Acțiunea locală a Zn la nivel celular a fost demonstrată prin intervenția sa în cicatrizarea plăgilor, grăbind epitelizarea prin acțiunea sa asupra metabolismului colagenului. Manganul, cofactor al polizaharidpolimerazei și galactosintransferazei care intervin în sinteza condroitinsulfatului, joacă un rol esențial în biosinteza mucopolizaharidelor constitutive a tramei organice a osului.

Unele oligominerale (Zn, Mn) intervin în *dezvoltarea organelor sexuale, a caracterelor sexuale secundare,* precum și în *reproducere.* Mecanismul de acțiune nu este încă complet elucidat. Se pare că Zn ar acționa prin intermediul hormonilor hipofizei anteri-

Scanned with OKEN Scanner

oare iar Mn, ca și cofactor al mevalonatkinazei, ar participa la sinteza colesterolului necesar în biosinteza hormonilor steroizi.

În *dentiție* intervine fluorul, încorporat în email, pentru formarea cristalelor de hidroxiapatită; prin aportul său sînt prevenite cariile. Acțiune asemănătoare ar avea, se pare, și molibdenul.

La menținerea *funcției gustative* normale participă Cu, Zn, Ni. Scăderea acuității gustative apare în tratamentul cu chelatori tip D-penicilamină. Un rol major în această funcție revine gustinei, proteină ce conține Zn, izolată din saliva parotidiană (HENKIN R. J., 1975).

În *eritropoieză* participă mai multe oligoelemente: Fe este incorporat în protoporfirină și formează hemul în sinteza hemoglobinei; Co, prin vitamina B_{12}, este utilizat în biosinteza acizilor nucleici ai proeritroblastului; indirect sînt implicați Cu și Mo în metabolismul Fe: cuprul intervine permițînd eliberarea și trecerea Fe din mucoasa duodenală, din sistemul reticulohistiocitar și din ficat spre plasmă iar molibdenul, ca și component al xantinoxidazei, acționează favorizînd absorbția intestinală a Fe prin reducerea Fe feric în Fe feros. Indirect Zn favorizează fixarea oxigenului pe hemoglobină. Ca dovadă este efectul antidrepanocitar al Zn-ului asupra globulelor roșii la persoanele cu anemie falciformă.

Manganul intervine în *neoglucogeneză,* avînd o acțiune hipoglicemiantă. Cercetări recente (BUCHET, J. P., 1976) au demonstrat că biguanidinele chelează ionii de Mn^{2+} intracelulari. Se cunoaște intervenția cromului în metabolismul glucidelor, prin factorul de toleranță la glucoză (FTG) care se leagă cu insulina sub formă de complex și este transportat la receptorii celulari unde se fixează pe grupările sulfhidril ale membranelor, prin formarea punților disulfurice.

Cromul mai participă în *metabolismul lipidic.* Administrarea per os a FTG—Cr (DOISY, 1976) antrenează o diminuare a lipidelor plasmatice, în special a colesterolului și a trigliceridelor. Mai recent, autori ca NEWMANN, 1978, găsesc, în ateroscleroză la om, Cu seric scăzut.

În *metabolismul cerebral* se recunoaște participarea mai multor oligoelemente. În boala Pick, zincul a fost găsit mult scăzut, fiind vorba despre o anomalie congenitală a glutamatdehidrogenazei (CONSTANTINIDIS, J., 1973). Rolul manganului în metabolismul aminelor biogene este insuficient elucidat, dar se recunoaște o asemănare frapantă între simptomatologia intoxicației cu mangan și tabloul clinic al bolii Parkinson, ceea ce face să se intuiască o interrelație între Dopa și mangan. Participarea cuprului se realizează prin intermediul ceruloplasminei care, degradînd oxidativ aminele biogene eliberate în stress, are un rol protector contra stressului.

Scanned with OKEN Scanner

Interrelațiile metabolice ale oligoelementelor cu *hormonii* sînt de asemenea semnalate în medicina umană, ca să nu amintim decît implicarea cromului în metabolismul insulinei și a iodului în metabolismul hormonilor tiroidieni (tiroxina și triiodotironina).

MODIFICĂRI PATOLOGICE. GENERALITĂȚI

Modificări patologice în organism pot apărea prin carențe, excepțional prin supradozări sau prin tulburări metabolice ale oligoelementelor.

O alimentație echilibrată nu antrenează veritabile carențe, aportul asigurînd necesitățile zilnice. Totuși, s-au descris sindroame de carență apărute în anumite situații. Este cunoscută carența de zinc apărută în masă, la populația din Iran, 1961 și la populația din Egipt în 1963 (PRASAD, A., 1963), caracterizată prin nanism, hipogonadism, anemie, modificări cutanate și ale fosfatazei alcaline cu zincul plasmatic, eritrocitar și din păr, scăzut. Hrana acestor popoare este săracă în proteine animale, dar bogată în făinuri și cereale brute, cu aport de fitați și fibre în exces, ceea ce inhibă absorbția intestinală a zincului.

Deficitul de oligominerale poate avea și cauze iatrogene, întîlnindu-se în utilizarea chelatorilor, cum este D-penicilamina, a cărei consecință este carența de Cu și Zn, ce însoțește tratamentele cu D-penicilamină. O altă posibilitate de instalare postterapeutică a carenței în oligominerale este cea consecutivă alimentației parenterale prelungite sau în dializă. Utilizarea lichidelor de perfuzie fără suplimentare de oligoelemente duce la instalarea rapidă și accentuată a hipocupremiei precum și a unei hipozinchemii, însă mai puțin marcate (SOLOMONS, 1976).

În numeroase afecțiuni se pot întîlni perturbări ale homeostaziei diverselor oligoelemente. DOISY (1971) evidențiază un deficit de crom care însoțește diabetul la om (concentrația cromului hepatic și a celui din păr scad, iar excreția sa urinară crește). MAC NEELY și SUNDERMAN, F. W. (1971) relatează o netă creștere a concentrației sanguine a nichelului imediat, încă în prima oră, după infarctul miocardic.

În concluzie, rezultă că patologia oligoelementelor rămîne un domeniu deschis de cercetare, cu perspective de descoperire a noi entități morbide, actualmente necunoscute sau de etiologie încă ne-

Scanned with OKEN Scanner

lămurită. Multiplele funcții în care oligoelementele sînt implicate în organism justifică dezvoltarea pe care a luat-o în ultimele două decenii studiul lor în patologia umană.

OLIGOMINERALOTERAPIA. GENERALITĂȚI

Rolul oligomineralelor în menținerea sănătății precum și *valoarea lor terapeutică* constituie o temă de cercetare abordată abia în ultimele două decenii.

H. PICARD și colab. (1973), urmărind problema pe mii de cazuri, au demonstrat eficiența oligomineraloterapiei, avînd sub observație numeroase cazuri în care toți membrii familiei au fost tratați. După întreruperea tratamentului cu oligominerale, simptomatologia recidiva, ceea ce impunea reluarea lui. Autorii își exprimă părerea că creșterea alarmantă a frecvenței unor sindroame patologice cu toate mijloacele de igienă și de depistare aplicate (reumatism artrozic, tulburări neuropsihice, boli cardiovasculare) ar putea proveni din subcarența alimentară în oligoelemente asimilabile. Dovada este adusă de bolnavii ameliorați și vindecați sub terapia cu oligominerale. Chiar dacă nu se acceptă ideea în întregime, nu se poate trece cu vederea numărul mare de cazuri pe care autorii le aduc în sprijinul susținerii acestei terapii.

Terapia prin oligoelemente, acționînd la nivelul disfuncțiilor metabolice variate ale organismului, ar acoperi majoritatea dezordinilor patologice, de la stările zise „diatezice" și „terenele bolnăvicioase", pînă la stările înaintate de boală, unde acțiunea lor rămîne timp îndelungat favorabilă, normalizînd funcțiile dinamice ale autoapărării. Ele cresc apărarea care era înainte insuficientă, cu un ritm de refacere lent, ce ar fi dus la instalarea dezechilibrelor funcționale și, în timp, la degenerescență celulară și tisulară. Introducerea oligomineralelor în tratament nu înseamnă că se poate suprima orice terapie reparatoare de tip hormonal sau antiinfecțios, ci că se poate spera, ceea ce este foarte important, în numeroase sindroame cronice sau cu tendință la cronicitate, ca organismul, cu ajutorul oligoelementelor, să poată relua „controlul" sănătății și al apărării sale. Asocierea acțiunii policatalizatoare a oligoelementelor la tratamentul farmacodinamic de tip antibio- sau chimioterapic este foarte importantă mai cu seamă la bolnavii anergici, a căror autoapărare insuficientă face ca boala să evolueze inevitabil spre recidive, iar tratamentul substitutiv sfîrșește prin a nu mai acționa.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia catalitică se adresează direct cauzelor profunde ale dereglării proceselor de autoapărare (proprietatea materiei vii de a reacționa la agresiuni într-un sens util, care conduce la conservarea și reproducerea sa). Catalizatorii acționează în sensul că redau autoapărării ritmul normal de reacție sau chiar îl refac.

Acționînd ca și modificatori de teren, efectul lor nu se poate remarca decît după multe săptămîni și este necesar un număr foarte mare de cazuri analoage pentru a se putea afirma că acest catalizator duce la o anumită modificare și nu la alta. Experimentul lui H. PICARD numără mai mult de 40 mii de doze, numai în reumatologie cuprinde peste 8000 bolnavi regulat urmăriți și controlați. Nu s-a remarcat nici un semn de manifestare toxică provocată de către administrarea oligoelementului. Cunoscînd modul de preparare precum și dozele administrate, toxicitatea acestor produși este exclusă. Acțiunea toxică ar putea fi totuși întîlnită, dacă s-ar administra doze necatalitice, în cantități mai mari. Se cunoaște că fluorul administrat zilnic și continuu chiar și în doze mici poate provoca tulburări severe la nivelul dinților și osului. Aceste manifestări de hiperfluorism se întîlnesc în unele țări cu apa potabilă prea bogată în fluor (Africa de Nord). Prescrierea de fluor catalitic care să nu depășească 2 ml dintr-o soluție de 0,02 gr%, nu mai des decît de 2 ori pe săptămînă, s-a dovedit perfect activă și nu s-a obținut nici cel mai mic semn de intoxicație.

Respectînd normele de administrare (ritm, posologie) foarte rare ori se pot obține manifestări de intoleranță și aceasta numai într-un anumit teren alergic; ține deci de caracteristicile proprii de reacție ale organismului. Spre exemplu, Cu poate provoca la unele persoane tulburări digestive de tipul colicilor abdominale, fenomen foarte rar întîlnit, fără gravitate, și cedează la sistarea tratamentului. Mai des se întîlnește reactivarea unei alergii cunoscute. Acest răspuns nu este de prognostic rău și implică doar sistarea catalizatorului în cauză pe timp limitat, 2—3 săptămîni. Reluarea prudentă mai adesea nu duce la reactivarea alergiei ci dimpotrivă la dispariția simptomelor. În acest caz, se preferă renunțarea la utilizarea biocatalizatorului devenit inutil, pentru a nu provoca reacții în lanț autoîntreținute.

H. PICARD a pornit în cercetările sale de la considerentul teoretic că oligoelementele prin acțiunea lor catalitică ar trebui să fie remedii dintre cele mai active pentru a corecta încetinirile metabolice care duc la îmbolnăviri. După 8 ani de cercetări minuțioase (1964—1972), prin aplicarea tratamentului curativ cu oligominerale în boala reumatismală, aduce dovezi surprinzător de elocvente de vindecare a leziunilor artrozice cu distrucție de cartilagiu. Obține

Scanned with OKEN Scanner

cicatrizarea leziunilor cu reconstrucție cartilaginoasă, confirmată prin examinări radiologice, și ameliorarea funcțională.

Pentru a putea evalua acțiunea terapeutică a oligomineralelor este necesară urmărirea în timp a bolnavului. Trebuie avut în vedere și faptul că regenerarea diferitelor țesuturi posedă un ritm particular propriu. Rapiditatea de acțiune a catalizatorilor nu este ca cea a antibioticelor sau a altor remedii chimioterapeutice. Dealtfel pentru a obține rezultate favorabile într-o afecțiune care durează de ani de zile și care a atins profund osul și cartilagiul este firesc să fie necesar un tratament mai îndelungat.

Autorul obține rezultate favorabile la copii cu rinofaringite recidivante, care prezentau frecvent coriză, motiv pentru care apelau mereu la ajutorul medicului. Adresîndu-se în tratament acestui teren diatezic limfatic, s-a administrat combinația mangan-cupru *(Oligosol Mn-Cu)* cîte 2 ml, per lingual, de 2 ori pe stăptămînă, timp de 6 luni. Rezultatele au fost satisfăcătoare, reușind să rărească și apoi chiar să înlăture repetatele manifestări catarale rino-faringiene.

Terapia cu oligoelemente urmărește normalizarea metabolismelor perturbate și pe această cale, sprijină organismul în a se apăra natural împotriva variatelor cauze patogene. Ea dă impresia că „bolnavul se vindecă de la sine, prin propriile mijloace“ (H. PICARD). În consecință, modul de prescriere a oligoelementelor catalizatoare decurge direct din caracteristicile și mecanismul lor de acțiune, fiind cu totul diferit de celelalte remedii obișnuite chimioterapice, antibiotice, hormonale, care toate au un scop substitutiv, compensator sau antienzimatic.

Forma uzuală de prezentare a oligoelementelor catalizatoare este cea de soluție, fie în ampule de 2 ml, fie în flacoane de 60 ml. Calea de administrare poate fi orală sau parenterală. În administrarea per os, se recurge la calea per lingual, pentru capacitatea bună și rapidă de absorbție, fără inconveniente, ușor de tolerat pentru bolnavi. Lichidul este menținut în cavitatea bucală 1—2 minute și apoi înghițit. Ritmul de administrare este o dată pe zi, dimineața pe nemîncate. Sub acțiunea salivei se produce disocierea și eliberarea metalului slab ionizat. Ionul, în contact cu mucoasa bucală bogată în rețea capilară, este ușor absorbit.

Calea parenterală recurge la administrarea intramusculară. Aceasta pare însă mai puțin activă, cu excepția electroliților alcalini și alcalinoteroși (Mg și K). Ritmul de administrare este variabil depinzînd de bolnav, pe de o parte, iar pe de altă parte, de afecțiune. Se va adapta gravității sindromului, evoluției și cronicității bolii. O dereglare funcțională recentă poate ceda după administrarea unei singure prize, atunci cînd și cauza patogenă a dispărut. Într-o afec-

Scanned with OKEN Scanner

țiune lezională ce evoluează pe o lungă perioadă, cînd și factorii cauzali sînt prezenți, este obligatorie administrarea catalizatorului în doze regulate de 2—4 ori pe săptămînă, uneori chiar zilnic.

După H. PICARD, prescrierea unuia sau a mai multor oligominerale trebuie să se facă în funcție de evoluția clinică pînă se ajunge la punctul de echilibru, la care sănătatea s-a restabilit. Din acest moment se va continua cu administrarea acelorași oligoelemente într-o cantitate și ritm mai diminuat, dar constant, pentru stabilizarea situației obținute.

Sîntem încă departe de a cunoaște toate efectele pe care oligoelementele le pot aduce în medicina umană, dar studiul lor a deschis o cale de interes fundamental care trebuie să ducă la combaterea mai eficace a diferitelor afecțiuni generate sau întreținute de către perturbarea proceselor de autoapărare. Starea de sănătate găsindu-se sub dependența apărării intrinseci a fiecărui individ, rolul oligoelementelor este de a ajuta echilibrarea și permanentizarea funcțiilor normale ale organismului. Pe lîngă intervenția lor în menținerea unei sănătăți depline pe tot parcursul vieții, prin participarea directă a unora dintre ele (Mg, Zn) în procesul de creștere, oligomineralele au un rol capital în perioada copilăriei și cu deosebire în etapale de dezvoltare mai accentuată (copil mic și prepuber).

Scanned with OKEN Scanner

MAGNEZIUL

Preocupările cercetătorilor pentru acest oligoelement au fost sporadice pînă în urmă cu 15 ani, cunoscîndu-se, pînă la acea dată, cîte ceva din rolul pe care magneziul îl joacă în organismul uman și animal. Trei motive principale explică insuficienta cercetare a fiziologiei, biochimiei și patologiei magneziului: s-a considerat a fi dificilă explorarea acestui ion; aportul alimentar a fost apreciat suficient pentru acoperirea necesităților organismului; magneziul a fost considerat un oligoelement, cu rol fiziologic neînsemnat.

Mai cu seamă după anul 1965, aceste motive au fost total îndepărtate.

• Magneziul este al doilea cation intracelular (după potasiu). Cantitatea totală în organism este de 7 ori mai mare decît a fierului și, în unele țesuturi, superioară calciului. În special sub aspect funcțional — biochimic —, magneziul este considerat un element deosebit de important.

• Nutriționiștii au stabilit că rația zilnică a magneziului este posibil insuficientă, descriindu-se deficitele nutriționale de magneziu.

• Explorarea metabolismului magnezic, chiar dificilă, a fost pînă la urmă posibilă. Studiile s-au efectuat în primul rînd experimental, inclusiv cu magneziu radioactiv (^{28}Mg). Dozarea magneziului în diferitele umori s-a realizat prin utilizarea unor metode de precipitare și, în ultimii ani, prin spectrofotometrie cu absorbție atomică.

METABOLISMUL MAGNEZIULUI

Nutriționiștii au dovedit că rația zilnică de magneziu ar putea să nu satisfacă necesitățile organismului, ceea ce ar constitui una din cauzele deficitelor magneziene, cu exteriorizare clinică îndeosebi la organismele în creștere, la femeile care alăptează sau la gravide. Problema stabilirii necesarului de magneziu în alimentație nu este atît de simplă, deoarece trebuie să se aibă în vedere pe lîngă calculul necesităților și intervenția unor factori „condiționali", care pro-

Scanned with OKEN Scanner

voacă o carență „condiționată", prin insuficienta absorbție intestinală sau prin eliminare renală și sudorală exagerată.

Necesitățile de magneziu ale organismului depind de regimul alimentar, de bogăția în magneziu a solului și plantelor, de îngrășămintele minerale folosite, uneori sărace în magneziu și foarte bogate în potasiu, producîndu-se un dezechilibru mineral vegetal, apoi animal (J. SALET, J. P. FOURNET, J. DURLACH, J. P. MAURAT, P. LARVOR). Din aceste motive, datele privind necesitățile de magneziu variază în literatură de la autor la autor, dar nu sînt diferențe prea mari. Astfel, W. E. C. WACKER susține că ingestia zilnică medie de magneziu la un adult supus unei diete normale este de 25 mEq, cantitatea cea mai mare de magneziu fiind furnizată de vegetale. Această cantitate asigurată ar fi suficientă pentru împiedicarea apariției unor manifestări clinice ale deficitului nutrițional de magneziu. J. E. JONES și colab. apreciază că, la persoanele normale, pentru menținerea unei balanțe pozitive de magneziu este necesar un aport cotidian de 0,30—0,50 mEq/kg corp/zi, rație ce trebuie crescută la copil cu 0,10—0,20 mEq/kg corp/zi, mai cu seamă în perioada celor două vîrfuri de creștere rapidă (sugar și prepubertate), apoi la gravide și la femeile care alăptează. În timp, după numeroase controverse, nevoile minime de magneziu ale organismului adult au fost apreciate la 6 mg/kg corp/zi (J. SALET și J. P. FOURNET citează pe L. BRULL, J. R. ELKINTON, E. B. FLINK, C. L. A. SCHMIDT, D. M. TIBBETS). La sugari, necesitatea în magneziu este și mai mare (10—12 mg/kg corp/zi) (J. E. JONES, R. MANALO, E. B. FLINK, M. S. SEELIG). Discuțiile au continuat pînă cînd M. S. SEELIG, revizuind în 1971 toate datele publicate, recomandă pentru adult ca doza zilnică de magneziu să fie cuprinsă între 7—10 mg/kg corp/zi. La gravide și în perioade de lactație, în jur de 15 mg/kg corp/zi. La sugari și copii în perioade de creștere rapidă, se recomandă 15—30 mg Mg/kg/zi.

Retenția crescută de magneziu în timpul ultimei perioade de gestație este explicabilă, avînd în vedere necesitățile mai mari atît materne, cît mai ales fetale. GIVENS și MACY (citați de M. S. SEELIG) arată că nevoile fătului în magneziu cresc în ultima perioadă a gestației. Cu cît se formează mai multe celule noi și se dezvoltă scheletul, cu atît nevoile de magneziu în organism cresc.

J. DURLACH a ajuns la concluzia că un nivel scăzut al magneziului la mamă în timpul gestației poate determina la nou-născut un sindrom de hiperexcitabilitate neuro-musculară. Nou-născuții a căror mame au suferit de toxemie gravidică au un nivel scăzut al magneziului seric, comparativ cu cei născuți din mame care au suportat bine sarcina. Studiile lui R. C. TSANG arată că nou-născuții

Scanned with OKEN Scanner

cu greutate mică (prematuri sau dismaturi) au un nivel scăzut al magneziului, la fel copiii primiparelor foarte tinere. Constatările acestui autor și anume că nivelul scăzut al magneziului sanguin apare frecvent la copiii nou-născuți subponderali sugerează ideea că un metabolism magnezic deranjat poate juca un rol în realizarea sindromului de malnutriție intrauterină.

J. P. MAURAT, J. SALET, J. P. FOURNET, R. PARLIER și alții consideră că cele mai bogate alimente în magneziu sînt nucile, fasolea, mazărea, măcieșele. Este important de subliniat faptul că laptele și în special laptele de mamă conține cantități mici de magneziu (laptele de vacă — 15 mg%, laptele de mamă — 5 mg% după J. SALET și J. P. FOURNET).

În concluzie, deși stabilirea necesităților organismului uman în magneziu este dificilă, s-au făcut unele precizări, care nu trebuie interpretate în mod absolut, deoarece intervenția multiplilor factori condiționali ai deficitului de magneziu pot crește necesarul.

Studiile experimentale ale lui J. K. AIKAWA au demonstrat pentru prima dată că magneziul este absorbit în special la nivelul intestinului subțire. Nu este exclusă însă absorbția magneziului și la nivelul colonului, ipoteză susținută de variațiile magneziemiei în unele boli ale intestinului gros.

În mod normal, absorbția intestinală a magneziului reprezintă aproximativ 30% din cantitatea ingerată (S. HANNA, J. A. RICHARDSON, L. G. WELT). Experiențele cu ^{28}Mg precizează că absorbția acestuia are loc la nivelul porțiunii proximale și distale a intestinului subțire. Unii autori (J. L. CADDEL; F. W. HEATON citat de J. SALET și J. P. FOURNET) au susținut că absorbția magneziului este cu atît mai importantă, cu cît concentrația sa este mai ridicată. Alți autori citați de J. SALET și J. P. FOURNET (GRAHAM-CAESAR-BURGEN), folosind experimental ^{28}Mg, au constatat că în condițiile unui regim alimentar ce conține 20 mEq Mg/zi, s-a absorbit 44% din totalul ^{28}Mg administrat; la o dietă săracă în magneziu (1,9 mEq/zi), s-a absorbit 76%, iar la lotul cu o dietă ce conținea magneziu în cantitate mare (47 mEq/zi), absorbția a scăzut la 24%.

^{28}Mg trece bariera intestinală progresiv, absorbția crescînd în mod gradat, de la duoden pînă la ileonul distal. Trebuie precizat că transportul magneziului și potasiului sînt procese independente. Studiile cu inhibitori enzimatici arată că în absorbția magneziului intervin procese metabolice active. Acumularea intracelulară normală de magneziu este dependentă în parte de energia rezultată din oxidarea glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care influențează favorabil absorbția intestinală a magneziului sînt vitamina D, hormonul paratiroidian, hormonul de creștere, lactoza, unii acizi aminați, ca de exemplu lizina și arginina, proteinele (S. HANNA, J. A. RICHARDSON, L. G. WELT).

Factorii inhibanți ai absorbției magneziului la nivelul intestinului sînt calciul (problemă controversată, de mare interes practic), fosfații, steroizii suprarenali, hormonul tiroidian, acizii grași, acidul fitic, oxalații, derivații amoniacali.

Ușurința absorbției magneziului la nivelul intestinului depinde de combinația în care se găsește magneziul. Acest fapt face ca magneziul să se absoarbă uneori inegal, existînd săruri organice sau minerale de magneziu mai mult sau mai puțin absorbabile; absorbția intestinală a magneziului depinde în mare măsură de anioni. Acest aspect a fost luat în considerare în terapia deficitului de magneziu.

Relațiile între metabolismul magneziului și cel al calciului au fost studiate de numeroși autori (J. SALET, J. P. FOURNET, C. POLONOVSKI, L, PAUNIER, D. FRASER, H. FRIEDMAN, L. WATSON, D. SKYBERG, J. H. STRÖMME), fără să se ajungă la unison. Unii consideră că excesul de calciu în lumenul intestinal inhibă absorbția magneziului și invers, iar alții că excesele de calciu nu diminuă absorbția magneziului (V. P. PETERSEN, A. M. BRISCOE).

Stronțiu, magneziu și calciu au același mecanism de absorbție (J. K. AIKAWA), cu variații în intensitate de-a lungul diferitelor porțiuni ale intestinului, existînd, cel puțin în anumite zone, fenomenul de competitivitate între magneziu și calciu. Absorbția calciului este mai eficientă la nivelul porțiunii incipiente a intestinului subțire, iar absorbția magneziului se face în mod preferențial la nivelul ileonului și mai puțin la nivelul jejunului.

Conținutul în magneziu al sucurilor digestive este variabil: în salivă — 0,6 mEq/l, în sucul gastric — 0,6—3,0 mEq/l, în bilă — 2,0 mEq/l (J. SALET și J. P. FOURNET).

Conținutul în magneziu al materiilor fecale variază cu ingestia și cu conținutul în anioni al dietei. Principalele pierderi ale magneziului sînt realizate prin scaun, respectiv 60% din totalitatea magneziului ingerat. Experimentele făcute pe animale sau investigațiile la om cu ^{28}Mg arată că 60—88% din doza orală de magneziu poate fi detectată în fecale (J. K. AIKAWA și colab.). După administrarea ^{28}Mg intravenos, numai 1,2% din doză a fost detectată în scaun, fapt ce dovedește că, în mod obișnuit, numai o cantitate mică de magneziu endogen se elimină prin fecale.

Absorbția intestinală a magneziului interesează în mod deosebit clinicianul pentru explicarea unor stări de hipomagneziemie, inte-

Scanned with OKEN Scanner

gritatea mucoasei intestinale fiind un factor esențial pentru absorbția magneziului.

Rolul rinichiului în homeostazia magneziului este esențial, rinichiul avînd facultatea de a reține considerabil magneziu în cazuri de carență, deși există în orice condiții o magnezurie obligatorie minimă, care variază la adult între 12—25 mg/zi (M. G. FIDZGERALD, P. FOURMAN).

J. SALET și J. P. FOURNET susțin că, la un regim alimentar normal, excreția urinară este în medie de 60—300 mg/zi la adult și de 1—2 mg/kg corp/zi la sugari și copii.

Mecanismul intim al eliminării urinare a magneziului face încă obiectul unor discuții, deși unele precizări s-au făcut de mai mulți ani.

Eliminarea urinară este rezultatul filtrării glomerulare a magneziului ultrafiltrabil și a reabsorbției tubulare, rol fundamental avînd partea proximală a tubului distal. Se crede că există o reabsorbție pasivă 60% a magneziului la nivelul tubului proximal, magneziul urmînd reabsorbția activă a sodiului. Restul reabsorbției se face la nivelul tubului distal, în mod activ. Deși filtrarea și reabsorbția tubulară sînt principalele procese prin care rinichiul intervine în excreția sau conservarea magneziului, ar exista și posibilitatea unui proces de secreție tubulară.

Cercetările arată că există o strînsă legătură între excreția renală a magneziului și cea a calciului (MAC INTYRE și colab.). Astfel o creștere a calciului, deci în general administrarea hipercalcemiantelor, determină o creștere a magneziuriei.

R. WHANG și colab. arată că leziunile renale de nefrocalcinoză ce rezultă în condițiile unei hipomagneziemii severe și prelungite constau din formarea de microcalculi la nivelul ansei lui Henle și prin apariția unor depozite calcare celulare, în porțiunea ascendentă a ansei. Acestor leziuni le corespund tulburări funcționale, în sensul creșterii aminoaciduriei, fosfaturiei, potasuriei, calciuria putînd fi în limite normale sau scăzute.

Datele de fiziologie renală privind magneziul sînt importante pentru clinician în fața unei nefropatii, situație în care se impune studiul bilanțului electrolitic. Astfel, în nefropatiile compensate, creșterile filtratului glomerular per nefron, consecutive distrugerii de nefroni mențin magneziemia și magneziuria în limite normale. Mai frecvent însă, există în nefropatiile compensate o scădere a magneziemiei ca urmare a creșterii insuficiente a reabsorbției tubulare la nivelul nefronului, față de creșterile filtratului glomerular la acest nivel. În sfîrșit, există uneori în nefropatiile compensate o

Scanned with OKEN Scanner

adevărată pierdere urinară a magneziului, probabil ca urmare a unei „leziuni" a mecanismului specific de reabsorbție a magneziului.

Dacă numărul de nefroni distruși crește, reducerea filtratului glomerular face insuficientă excreția de magneziu și determină instalarea hipermagneziemiei.

Trebuie amintite aici și rarele forme de tubulopatie cu pierdere de magneziu, forme analoage tubulopatiilor cu pierdere de sodiu și potasiu (M. FLORKIN și colab.; C. C. DIMITRIU, W. HÜTHER).

Elementele de control ale eliminării renale a magneziului sînt aportul de magneziu, electroliții, principiile alimentare, factorii vitaminici și hormonali.

O *alimentație carențată în magneziu* determină o scădere a magneziuriei, dar chiar într-un deficit sever de magneziu există o magneziurie minimă obligatorie. Invers, un aport excesiv de magneziu, crește magneziuria.

În condiții fiziologice, modificările magneziuriei nu se reflectă în variații ale magneziemiei serice.

Există o corelație între eliminarea urinară a calciului și magneziului la subiecții normali, *raportul calciu/magneziu* fiind de 1,83.

Injecțiile intravenoase cu calciu produc o creștere a magneziuriei, după cum administrarea intravenoasă a magneziului crește calciuria. Aceste date pledează în favoarea reabsorbției ambilor cationi bivalenți la același nivel al tubului renal, fiind vorba de o reabsorbție competitivă. În literatura de specialitate însă există și alte păreri, fiind deosebit de importantă cantitatea și durata administrării unuia dintre acești doi electroliți, ca și fondul carențial. În hipocalcemia-hipomagneziemia calciurezistentă, dar magneziocurabilă, administrarea concomitentă a magneziului și calciului duce la ameliorări și vindecări; oricum, etapa terapeutică cea mai importantă în această afecțiune este corectarea hipomagneziemiei.

Relațiile între sodiu și magneziu apar manifeste în mecanismul de reabsorbție renală al acestor două elemente. Rezultatele obținute de diferiți autori nu sînt concordante, ceea ce împiedică tragerea unei concluzii categorice.

Sărurile de potasiu nu au o influență asupra magneziuriei, dar în hipomagneziemia cronică se întîlnește o hipopotasemie, rezultată prin pierdere renală de potasiu. Creșterea potasiuriei și magneziuriei, cu apariția unei hipopotasemii și hipomagneziemii, se constată în hiperaldosteronismul indus de deficitul magnezic.

În urma administrării *clorurii de amoniu* apare uneori o eliminare crescută a magneziului urinar.

Scanned with OKEN Scanner

Există date discordante referitoare la raportul dintre eliminarea urinară a magneziului și administrarea de *alcaline* (bicarbonat de sodiu).

Acidoza respiratorie accentuează magneziuria.

Există o legătură strînsă între variațiile magneziuriei și bogăția regimului alimentar în *proteine* (F. W. HEATON). J. THOMAS și J. DURLACH arată că se poate stabili un raport magneziu per uree (magneziul în miligrame/24 de ore; ureea în grame/24 de ore), ce se situează în jur de 5 ($4{,}7 \pm 1{,}8$). În practică, în fața unei hipermagneziurii cu o valoare în limite normale a raportului Mg/uree nu se poate conchide asupra unei „fugi" urinare patologice, ci mai degrabă asupra unei rații alimentare bogată în proteine. Asocierea unei hipermagneziurii cu o valoare crescută a raportului de mai sus arată o reală „fugă" a magneziului, fie datorită unui aport crescut de magneziu, fie datorită unei tubulopatii cu pierdere de magneziu.

Asocierea mai rară a unei hipomagneziurii și a unui raport Mg/uree diminuat nu poate fi decît rezultatul unei deficiențe magnezice, cu o consumare exagerată protidică. În fața unei hipomagneziurii constatarea simultană a unui raport Mg/uree normal se datorește unui regim alimentar sărac în proteine și nu unui fenomen propriu-zis patologic. Din contră, hipomagneziuria, cu raportul Mg/uree scăzut apare datorită unui deficit magnezic sau datorită unei suferințe glomerulare.

Se admite unanim că *glucoza* accentuează magneziuria, la fel ca și absorbția unor cantități mari de fructoză (J. DURLACH). În ceea ce privește lactoza, constatările diferă de la autor, la autor. J. DURLACH stabilește că aceste diferențe țin de variabilitatea echilibrului rației alimentare.

J. MAURAT arată că acțiunea antagonistă a *lipidelor* asupra absorbției magneziului poate să se răsfrîngă indirect asupra magneziuriei, scăzînd-o.

Pe lîngă acțiunea ei privind creșterea absorbției intestinale, *vitamina D* are și o acțiune directă, crescînd magneziuria (MAC INTYRE, DURLACH, LARVOR). Hipermagneziuria este primul semn biochimic al supradozajului vitaminei D (MIU).

Este cert că *hormonul paratiroidian* are o acțiune asupra metabolismului magnezic, dar rezultatele uneori discordante nu permit încă tragerea unor concluzii certe asupra mecanismelor implicate.

La om, în condițiile unui hiperparatiroidism prelungit se găsește o scădere a magneziului plasmatic, cu creșterea eliminării magne-

Scanned with OKEN Scanner

ziului prin urină (W. E. C. WACHER și A. F. PARISI, R. PARLIER și colab.).

Aldosteronul. Administrarea injectabilă a aldosteronului provoacă o accentuare a magneziuriei (S. HANNA, I. MAC INTYRE) cu scăderea magneziemiei. În hiperaldosteronismul primar al omului se poate nota o hipomagneziemie cu hipermagneziurie, același comportament avînd și potasiul. În timpul experiențelor cu restricție magnezică, M. CANTIN constată o hipertrofie juxtaglomerulară renală, factor de hiperaldosteronism și suferință vasculară consecutivă. Se poate conchide că magneziul apare ca un agent ce diminuă sensibilitatea peretelui vascular la renină. Aceasta ne determină să recomandăm magnezioterapia în unele forme de hipertensiune arterială.

Cortizonul are o acțiune de magnezio-eliminare urinară (J. THOMAS și J. DURLACH, S. HANNA și I. MAC INTYRE).

Tiroxina are acțiune depletivă urinară a magneziului (J. E. JONES și colab.), de aceea, în hipertiroidie se constată o hipomagneziemie serică (I. SZANTAY). În hipotiroidism, constatările sînt inverse, iar hormonoterapia face să dispară modificările constatate.

Tireocalcitonina pare a avea, după datele experimentale, efecte discordante asupra magneziuriei. La om, administrarea de calcitonină determină o accentuare semnificativă a magneziuriei.

J. THOMAS și J. DURLACH demonstrează că *hormonul antidiuretic* crește magneziuria. Pe de altă parte, în cursul deficitului magnezic se constată o scădere a receptivității renale la ADH, fapt cu implicații utile și interesante.

Magneziul sudoral — în jur de 6—7 mg/l — reprezintă o cantitate de magneziu ce nu trebuie neglijată în aprecierea corectă a unui bilanț (J. DURLACH). Căldura crește pierderea de magneziu prin transpirație. M. S. SEELIG susține că efortul fizic și umiditatea condiționează o pierdere de aproximativ 0,1 mM Mg/oră, prin piele, la adult.

Reglarea metabolismului magneziului. Influențele endocrine asupra metabolismului magneziului au importanță reală, trebuind să fie luate în discuție glandele endocrine cu rol major în metabolismult cationilor bivalenți (S. POENARU). Rămîne însă o ipoteză, existența unor hormoni necunoscuți a căror acțiune primară să se exercite asupra metabolismului magnezic.

Hormonul paratiroidian pare a avea efecte importante asupra bilanțului magnezic: accentuează absorbția intestinală a magneziului; eliberează magneziul din rezervele osoase, de unde tendința de

Scanned with OKEN Scanner

accentuare a filtrării glomerulare și pierdere urinară, ce poate duce în timp la deficit magnezic; accentuează reabsorbția tubulară.

Din echilibrul acestor factori, după predominanța unuia sau altuia, survin modificările magneziului.

Carența în magneziu stimulează producția de *renină — angiotensină*, dar aceasta din urmă nu are un efect direct asupra metabolismului magnezic, ci indirect prin intermediul aldosteronului.

Mineralocorticoizii sînt capabili să provoace o hipomagneziemie, consecutivă în cea mai mare parte unei hipermagneziurii.

Mulți ani, în literatura de specialitate nu s-au făcut nici un fel de afirmații categorice în această problemă. În ultimii ani se insistă din ce în ce mai mult însă asupra legăturii stress — adaptare — suprarenală — consum crescut de magneziu (I. SZANTAY).

Blocarea catabolismului osos de către *calcitonină* poate antrena o ușoară hipomagneziemie. Stabilirea unei relații certe, sigure, între secreția de calcitonină și metabolismul magneziului este încă în faza de experimentare.

Influența unui nivel normal al magneziului asupra activității *tiroidiene* rămîne încă o incertitudine. Inversul, adică efectul secreției tiroidiene asupra metabolismului magnezic este mai bine cunoscut și stabilit. Acest efect se exercită în primul rînd prin hipermagneziuria determinată de administrarea hormonului tiroidian, fapt constatat și în stările de hipertiroidism la om. Fenomenul este invers în hipotiroidism (P. LARVOR și J. DURLACH).

Cunoștințele asupra relațiilor dintre magneziu și *hipofiza anterioară* sînt total insuficiente și fragmentare. STH-ul și gonadostimulii tind să pozitiveze bilanțul magnezic. TSH-ul, în schimb, îl scade. În carența de magneziu scade sensibilitatea tubului renal la ADH. În această ultimă situație, deficitul de magneziu antrenează, la șobolani, o poliurie cu diminuarea răspunsului la vasopresină, fapt ce apare nu datorită unui defect de secreție a ADH-ului, ci datorită unei diminuări de receptivitate a celulei tubulare la hormoni, mai probabil unei insuficiente sinteze a AMP-ului ciclic. S-a observat că magnezioterapia cronică, după corectarea deficitului duce la normalizarea diurezei și la creșterea densității urinare.

Efectuarea *timectomiei* nu pune în evidență o modificare netă în ceea ce privește reținerea magneziului la nivelul osului (G. ROSSITTO citat de J. DURLACH și G. THOMAS) și nici modificarea metabolismului magnezic la șobolani (M. SANDBERG și colab., citați de aceeași autori).

Scanned with OKEN Scanner

În cursul deficitului magnezic la șobolan, lobii timusului încep să diminueze în raport cu martorii, observîndu-se apoi o hipertrofie timică. Carența prelungită de magneziu determină o evoluție spre o veritabilă tumoare malignă a acestui organ (P. BOIS, H. BATTIFORA și colab.). Se discută tot mai mult rolul magneziului în imunitate.

Injectarea la șobolani a unui extract *epifizar* provoacă o hipermagneziemie, însoțită de o retenție urinară a magneziului și de o accentuare a reținerii magneziului în țesutul nervos.

Vitamina D influențează în mod complex homeostazia magneziului. Astfel, vitamina D accentuează absorbția intestinală și penetrarea celulară a magneziului fiind aparent un „magneziu-fixator". Vitamina D însă, mai ales cînd este ușor supradozată, nu pozitivează bilanțul magnezic, deoarece are și un efect secundar, în sensul creșterii eliminării magneziului prin urină (L. G. WELT, J. DURLACH, S. HANNA, J. SALET și J. P. FOURNET, N. MIU). În doze toxice, hipercalcemiante, „fuga" magneziului urinar este maximă, antrenînd un deficit magnezic (T. BOIS și G. JASMIN). Magneziul se opune consecințelor intoxicației cu vitamina D. În condițiile unui deficit de magneziu, răspunsul la vitamina D diminuează în urma scăderii sintezei proteice, cunoscîndu-se faptul că acțiunea vitaminei D se exercită după o sinteză proteică adecvată la nivelul osului (P. LARVOR). Această hiporeceptivitate la vitamina D în cursul deficitului de magneziu a fost sesizată în clinica umană (J. DURLACH, N. MIU) descriindu-se rahitismul parțial vitamino-D rezistent, curabil după corectarea deficitului magnezic.

Este de remarcat faptul că la șobolanii ținuți la un regim deficitar în *vitamina E*, în cazul administrării abundente a magneziului, dezvoltarea animalului este echivalentă cu a celui ținut la un regim normal privind vitamina E. J. RIGO și J. SZELENYI au demonstrat experimental pe animale ținute la un regim sărac în magneziu că adaosul unei cantități mari de vitamina E a dus la dispariția semnelor clinice de hipomagneziemie și la ameliorarea considerabilă a nivelului magneziului seric, demonstrînd astfel rolul de „magnezio-fixator" al vitaminei E, intercondiționarea metabolică a acestora și o acțiune stimulantă atît a magneziului cît și a vitaminei E asupra fosforilării oxidative.

Pentru acumularea magneziului în celulă este necesară prezența *vitaminei* B_6 (J. K. AIKAWA, J. RIGO și SZELENYI).

În literatura de specialitate, se fac referiri la relațiile magneziului cu vitaminele B_1, B_2 și B_{12}, dar fără concluzii categorice.

Scanned with OKEN Scanner

De cînd KRUSE a arătat că la cîinii cu deficit de magneziu se ajunge la un bilanț azotat negativ, iar KLEIBER a demonstrat utilizarea slabă a proteinelor la șobolanii cu deficit de magneziu, s-a recunoscut importanța lui în metabolismul proteic.

Nutriția proteică influențează metabolismul magneziului, dar rezultatele sînt contradictorii deoarece experiențele sînt făcute pe animale în stadii diferite de dezvoltare. La om, rezultatele sînt de asemenea discutabile, deși marea majoritate a autorilor susțin că un regim bogat în proteine favorizează absorbția intestinală a magneziului. O inaniție proteică de 9 săptămîni la șobolani antrenează o scădere a magneziului seric și eritrocitar, urmată de o corectare a magneziemiei după realimentare proteică. În cursul malnutriției proteinice (Kwashiorkor) la copil, autori ca J. L. CADDEL au raportat că adaosul de magneziu, pe cale orală, la tratamentul clasic, ameliorează mult evoluția bolii. Un echilibru adecvat alimentar, în ceea ce privește acizii aminați, favorizează utilizarea magneziului. În practică, se dovedește a fi importantă legătura între ciclul metioninei și magneziu (Mg^{++}). În toate stările care evoluează cu stress, în paralel cu hipercatabolismul metioninei (principalul donator de grupări metil în organism), se pierde și magneziu (I. SZANTAY; N. MIU).

În celulă, magneziul intervine în mai multe etape ale sintezei proteice: activează ARN-polimeraza, ce permite „copia" ADN-ului de către ARN-mesager; activează aminoacil-ARN-sintetazele, care permit fixarea acizilor aminați pe ARN-ul de transfer corespondent; o concentrație suficientă de magneziu este necesară încorporării acizilor aminați în proteine; la nivel subcelular, magneziul se leagă în mod preferențial de ribosomi, carența de magneziu antrenînd disociația ribosomilor, cu încetinirea sau chiar oprirea sintezei proteice.

J. DURLACH precizează că magneziul își exercită acțiunea sa asupra *metabolismului glucidic* prin 3 mecanisme principale:

- Magneziul este indispensabil producției, apoi utilizării legăturilor macroergice;
- Intervine în sinteza transportorilor de hidrogen;
- Acționează asupra unor multiple enzime cu rol în metabolismul glucidic, mai ales ca activator.

Faptul că un aport crescut de *lipide* interferează cu absorbția intestinală a magneziului, este susținut de necesitățile crescute în magneziu la indivizii cu aport alimentar crescut în lipide. În general, cu cît o grăsime este mai puțin digestibilă, cu atît mai mult inhibă absorbția magneziului.

Scanned with OKEN Scanner

În metabolismul lipidic se pare că magneziul poate modifica procesele metabolice atît în sens de potențare a anabolismului, cît și a catabolismului, părerile fiind diferite. Oricum P. LARVOR și J. DURLACH observă un antagonism cert între nivelul colesterolului și magneziu.

ROLUL MAGNEZIULUI ÎN ORGANISMELE VII

PROPRIETĂȚILE BIOCHIMICE ALE MAGNEZIULUI

Magneziul este necesar la:

- Sinteza și utilizarea legăturilor macroergice;
- Sinteza transportorilor de hidrogen și electroni;
- Sinteza și activarea multiplelor enzime.

Sinteza și utilizarea legăturilor macroergice.

Energia indispensabilă activității celulare este înmagazinată sub forma legăturilor macroergice sau sub formă de energie chimică potențială. Magneziul este necesar sintezei compușilor cu legături macroergice oricare ar fi tipul acestora (J. K. AIKAWA, J. DURLACH).

Sistemul ATP-ADP funcționează ca un transportor de energie chimică, ADP putînd accepta o grupare fosfat atunci cînd reacțiile cuplate furnizează energia în cursul catabolismului. ATP-ul astfel format poate ceda gruparea sa fosfatată terminală reacțiilor cuplate ce necesită energie.

ATP, ADP și AMP sînt substanțe care există în cantități mici, concentrația lor în faza apoasă din diversele tipuri de celule normale situîndu-se între 2—15 mM. Cantitatea de ATP este în general superioară sumei celorlalți doi, iar concentrația AMP este în mod obișnuit cea mai mică. Aceste nucleotide sînt prezente nu numai în citoplasma solubilă, dar și în organite, cum ar fi mitocondriile și nucleul. Compartimentarea intracelulară a ATP-ului constituie una din importantele caracteristici ale reglării celulare a metabolismului.

În celula intactă, nu există decît urme de ATP și ADP în stare de anioni liberi. Aceștia sînt prezenți însă în stare de complexe echimoleculare $MgATP^{2-}$ și $MgADP^{2-}$, datorită marii afinități a grupelor pirofosfat pentru a „complexa" cationii bivalenți și datorită concentrației mari a Mg^{++}-ului în lichidul intracelular. Afini-

Scanned with OKEN Scanner

tatea ATP-ului pentru Mg^{++} este de zece ori mai mare decît a ADP-ului. În numeroase reacții enzimatice în care ATP-ul intervine ca donator de fosfat, forma sa activă este complexul $MgATP^{2-}$ (A. L. LEHNINGER).

Magneziul intervine și în sinteza și utilizarea altor substanțe care conțin legături macroergice, de tipul nucleotizilor trifosfați: UTP, GTP, CTP, ITP. Reconstrucția permanentă a acestora din propriii lor compuși de degradare se face prin fosforilare cuplată cu reacția de oxidoreducere. Magneziul este indispensabil cuplajului dintre oxidoreducere și fosforilare.

Sinteza transportorilor de hidrogen și electroni

Transportorii de hidrogen și electroni sînt alți compuși fundamentali necesari reacțiilor cuplate de oxidoreducere. Magneziul este necesar sintezei lor, respectiv intervine în formarea fosfopiridinnucleotidelor (TPN și DPN), a flavin-adenin-nucleotizilor (FMN și FAD). De asemenea, magneziul participă și în sinteza CoA.

Siteza și activitatea enzimelor

Magneziul activează un mare număr de enzime, avînd un rol deosebit în cele trei mari metabolisme:

Enzime cu rol în metabolismul glucidic — activate de magneziu: glucokinaza, hexokinaza, galactokinaza, fosforilaza, fosfoglucomutaza, 6-fosfo-fructokinaza, fructo-1-6-difosfataza, glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza.

Enzime cu rol în metabolismul proteic: polinucleotidfosforilaza, ADN-polimeraza, glutaminsintetaza, arginino-succinat-sintetaza, creatinkinaza.

Enzime ale metabolismului lipidic: acetilcoenzima A-sintetaza, acylCoA-sintetaza, beta-cetotiolaza, digliceridkinaza.

Alte enzime: fosfataza alcalină, acetilcolinesteraza, antihialuronidaza.

ROLUL MAGNEZIULUI INTRACELULAR

Magneziul — al doilea cation intracelular — este repartizat în diverse fracțiuni subcelulare.

Magneziul este un element esențial pentru structura și funcția mitocondriilor. Biosinteza ATP-ului din ADP și ionul fosfat anorganic, cuplată cu oxidarea substratului (fosforilarea oxidativă) are

Scanned with OKEN Scanner

loc la nivelul membranei mitocondriale. Diferitele etape enzimatice necesare sintezei ATP pretind în mod obligatoriu prezența Mg^{+2} Ipoteza conform căreia magneziul este un cofactor în reacția de fosforilare oxidativă s-a bazat inițial pe faptul că activitatea mitocondrială este maximă numai dacă mediul respectiv conține peste 3 micromoli Mg^{2+} (J. K. AIKAWA). Dacă mitocondria este plasată într-un mediu lipsit de magneziu, activitatea respiratorie mitocondrială începe să crească în mod spontan după cîteva minute. Experimental la șobolani cu stări de carență magnezică, s-a demonstrat că se produce o umflare a mitocondriilor și o creștere a activității sistemelor enzimatice oxidative, în special la nivelul tubilor contorți, această stare fiind urmată de distrugerea mitocondriilor și pierderea activității enzimatice, după care apare necroză celulară și depunere de calciu.

Principala și foarte probabil unica funcție a ribosomilor este biosinteza proteinelor. Intensitatea procesului de sinteză proteică este proporțională cu numărul de ribosomi existenți. Pentru ca activitatea ribosomilor să se desfășoare normal este nevoie de o anumită concentrație a magneziului, chiar dacă aceasta este mică, de ordinul 10^{-3}M. Dacă concentrația de magneziu scade de aproximativ 10 ori, fiecare ribosom se separă în două părți mai mici, inegale, o parte reprezentînd 2/3, iar cealaltă 1/3 din ribosomul original. Acestea însă nu mai au capacitatea de a sintetiza proteine din aminoacizi. Dacă concentrația ionilor de magneziu crește în mediu, ribosomul se „restructurează" din părțile sale componente, reîncepînd sinteza proteică. Lanțul peptidic este sintetizat de-a lungul ARN mesager, care-i servește ca „mulaj", pentru acest proces fiind necesară prezența cationilor bivalenți, în primul rînd a Mg^{2+} (J. K. AIKAWA; A. L. LEHNINGER).

Unul din cei mai importanți componenți ai nucleului celular este ADN-ul. Cea mai mare cantitate de magneziu intranuclear este legat de acele grupări fosforice ale ADN-ului, care conțin și histone. Unii cercetători au elaborat ipoteza conform căreia doar acea parte a ADN-ului este activă care conține magneziu, restul lanțului, format din histone + grupări fosforice, nu este activ. Deoarece diferitele segmente de cromosomi sînt legate între ele prin Ca^{++} și Mg^{++} pare verosimilă ipoteza conform căreia modificarea concentrației magneziului poate duce la apariția unor aberații cromosomiale.

Recent, G. M. WALKER și J. H. DUFFUS (1983) formulează o ipoteză privind reglarea ciclului celulei eucariotice, conform căreia magneziul liber acționează ca un transductor fundamental al volumului celular, corelînd creșterea celulei cu procesul de mitoză și

Scanned with OKEN Scanner

diviziune. Nivelul magneziului intracelular condiționează derularea ciclurilor fusurilor și cromosomilor.

Magneziul controlează permeabilitatea membranei celulare, asigurînd, prin interrelația cu ATP-ul, menținerea în celulă a potasiului.

În concluzie, magneziul apare ca un stabilizator celular, dar mai ales subcelular, fiind necesar marilor funcții biochimice și integrității celulare.

INTERVENȚIILE MAGNEZIULUI ÎN FIZIOLOGIE

Magneziul și fiziologia neuromusculară

Se cunoaște încă de la începutul secolului (LOEB) că excitabilitatea neuromusculară depinde de concentrația unor ioni (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}), mai precis de raportul lor în sînge și țesuturi. Din formula lui SZENT GYÖRGYI, privind excitabilitatea neuromusculară, Mg^{++} este trecut la numitor: $\frac{K^+ x\, HCO_3^- x\, HPO_4^{--}}{Ca^{++} x\, Mg^{++} x\, H^+} = K$. Creșterea proporției ionilor de la numărător și scăderea celor de la numitor duce la creșterea excitabilității neuromusculare.

Magneziul scade excitabilitatea centrilor ca și a periferiei sistemului nervos volițional și a sistemului nervos vegetativ. Magneziul acționează ca un sedativ central cortical și subcortical, jucînd un rol important în fiziologia somnului.

TASAKI, citat de J. DURLACH, a arătat că macromoleculele proteice din membrana neuronală sînt legate între ele prin legături cationice bivalente (Ca^{++}, Mg^{++}).

J. K. AIKAWA susține aceeași idee, precizînd că proprietatea „cationi-schimbătoare" a membranei este determinată în mod primar de raportul de cationi uni- și bivalenți, un rol deosebit avînd Mg^{++}.

La nivelul celulei nervoase, prin acțiunea sa la nivelul membranei, magneziul menține concentrația potasiului în interiorul celulei, opunîndu-se pătrunderii natriului.

Magneziul favorizează intrarea în celula nervoasă a vitaminei B_6, prin formarea unui complex, Mg. — piridoxină—aminoacizi. Acest complex, în interiorul celulei, se desface în părțile sale componente.

Scanned with OKEN Scanner

În deficitul de magneziu, intrarea vitaminei B_6 este mult mai scăzută, ajungîndu-se la convulsii prin sinteză scăzută de acid gama-aminobutiric, în sinteza acestuia, piridoxina avînd un rol deosebit de important. Acidul gamaaminobutiric joacă rolul unei substanțe inhibitoare la nivelul sistemului nervos central.

Magneziul intervine și la nivel celular neuronal în toate reacțiile cu formare și consum de energie.

Magneziul stimulează sinteza acetilcolinesterazei. În deficitul de magneziu, această enzimă producîndu-se insuficient, se ajunge la un exces de acetilcolină, substanță excitantă, chiar convulsivantă.

Acțiunea vagolitică a magneziului se manifestă prin frînarea efectelor excitatoare ale parasimpaticului periferic și stimularea efectelor sale frenatoare.

Concentrația crescută a Mg^{++}-lui în spațiul extracelular poate avea efect „curarizant", acționînd la nivelul joncțiunii neuromusculare, realizîndu-se un „bloc de transmitere".

Asupra fibrei musculare netede și striate, prin scăderea excitabilității, magneziul crește randamentul muscular, participînd la stocarea și utilizarea energiei, precum și la constituirea și fiziologia actinei-miozinei, alături de potasiu (K^+) (J. G. CHUTKOW, J. K. AIKAWA, M. WALSER, J. DURLACH, H. J. HOLDMEIER, B. C. CHAPARWAL). K. SARKAR și colaboratorii descriu miopatia localizată la mușchii scheletici în depleția cronică de magneziu.

Magneziul și unele reglări metabolice

• Magneziul menține potasiul în celulă. Carența de Mg^{++} antrenează un deficit de K^+, cu o tendință la retenție hidro-sodică, stare insensibilă la tratamentul cu K, dar magnezio-curabilă. Acest fapt se datorește unui mecanism celular, legat de rolul magneziului asupra permeabilității membranei (J. DURLACH, R. WHANG, P. LARVOR). După J. DURLACH și P. LARVOR, hipomagneziemia determină hiperproducție de aldosteron, cu retenție sodică și secundar de apă, cu pierdere de potasiu.

• Magneziul intervine în reglarea fosfo-calcică și în metabolismul țesutului osos. Astfel, în os, magneziul se găsește în aceeași combinație cu fosfatul ca și calciul, numai că participarea sa la structura substanței osoase este extrem de mică, în comparație cu a calciului. Magneziul substituind în unele stări patologice (insuficiența renală cronică) sau în supradozaj calciul, poate împiedica

Scanned with OKEN Scanner

calcifierea normală a osului, putînd rezulta o formă particulară de osteodistrofie.

Deşi este unanim acceptat faptul că osul este depozitul principal al magneziului, nu se cunoaşte încă suficient de bine modul în care magneziul din ţesutul osos se poate mobiliza şi nici felul în care osul intervine în menţinerea nivelului seric al acestui ion. Studiile cu ^{28}Mg la animale au arătat că magneziul este repede captat de os. J. AIKAWA şi colaboratorii au arătat modul în care intervin unele procese în înmagazinarea magneziului. Secţiuni cilindrice din tibia de iepure alb au fost puse în mediu cu NaCl 120 mEq/l şi bicarbonat de sodiu 30 mEq/l. Acestui mediu i s-a adăugat ^{28}Mg, crescînd concentraţia pînă la 0,01 mEq/l. Fiecare secţiune de os a fost pusă în 50 ml soluţie salină şi incubată la 37°C. După trei ore de incubaţie osul a fost uscat şi cîntărit, determinîndu-se radioactivitatea. Crescînd alcalinitatea mediului s-a favorizat captarea magneziului, fapt ce demonstrează proporţionalitatea inversă între procesul de captare al magneziului şi concentraţia ionilor H^+. S-a stabilit experimental că osul proaspăt într-un mediu cu adaos de glucoză, produce o mare cantitate de acid lactic, iar captarea de ^{28}Mg de către os scade semnificativ, comparativ cu osul păstrat într-un mediu fără glucoză. Magneziul pare a trece din circulaţie la nivelul osului, unde se „adsoarbe" pe apatita din os. Unul din factorii ce menţin homeostazia magneziului în lichidul extracelular este eliberarea de acid lactic din osteocite.

Magneziul asigură la nivelul osului o bună receptivitate la vitamina D, activează ATP-aza din os şi favorizează formarea matricei organice la nivelul osului, activînd şi fosfataza alcalină (J. DURLACH, P. LARVOR, F. W. HEATON, D. AMIOT, D. J. HIOCO, M. WABER, P. CARTER, J. PICARD, B. S. M. SMITH, H. O. TROWBERIDGE).

Astfel, totul se petrece ca şi cum magneziul ar exercita o funcţie fiziologică de tipul vitaminei D, carenţa sa antrenînd un proces de osteodistrofie. Înainte de a interesa scheletul, deficitul de magneziu împiedică procesul fiziologic al dentiţiei ducînd la distrofii dentare.

• Magneziul favorizează receptivitatea periferică la hormoni (hormonul antidiuretic, parathormon, ocitocină), potenţează unele acţiuni ale lor (cazul insulinei), favorizează sau dimpotrivă stînjeneşte eliberarea lor (hormonii corticosuprarenali), inhibă eliberarea lor (oestrogenii) şi efectele lor mitocondriale (tiroxina) (P. LARVOR, J. DURLACH, S. WALLACH, I. Mac INTYRE, A. D. CARE, I. CLARK, F. W. HEATON, R. PARLIER).

Scanned with OKEN Scanner

Subliniem existența încă a unor păreri diferite privind interacțiunea Mg-paratiroidă. Uneori, analog calciului, magneziul la nivele scăzute în sînge, induce hiperparatiroidism reacțional cu hipercalcemie. Alteori hipomagneziemia severă evoluează cu hipoparatiroidie corectabilă doar după creșterea magneziemiei prin aport medicamentos.

• Magneziul și fiziologia renală constituie o problemă de mare interes. Magneziul posedă un mecanism de reabsorbție comun cu calciul. El este necesar în conservarea potasiului, fosforului și aminoacizilor. Magneziul crește de asemenea receptivitatea rinichiului la ADH și parathormon, intervenind și în secreția acidă a rinichiului prin sistemul anhidrazei carbonice.

L. G. WELT, J. OLIVER și colaboratorii au arătat în condiții experimentale, efectuînd studii microscopice și de microdisecție pe animale supuse unui deficit cronic de magneziu, că apar modificări tubulare renale. La nivelul nefronului, în special la nivelul ansei lui Henle și a tubilor colectori, se constată prezența unor calculi mici intraluminali, cu o structură lamelară. Trebuie să menționăm că după acești autori formarea microlitului nu are repercusiuni asupra tubului, decît după o perioadă variabilă de timp, prin efectul mecanic pe care-l exercită asupra epiteliului. Este interesant de reținut faptul că la șobolanii privați de magneziu și la care au apărut leziuni tubulare renale, după introducerea magneziului în regimul alimentar și după repetarea examenului histologic la un interval de șase luni, s-au constatat doar leziuni reziduale, superficiale, cu localizări corespunzătoare celor din perioada cu deficit de magneziu. Acest fapt este explicat de J. OLIVER prin eliminarea crescută de calciu, sub influența creșterii nivelului magneziului. Interesantă este și observația asupra localizării rare a microcalculilor la nivelul ansei lui Henle, comparativ cu alte nefrocalcinoze.

Solubilitatea sărurilor de calciu scade în prezența unei concentrații reduse de magneziu, fapt cu importante implicații practice privind apariția unor forme de litiază renală (WELT, SMITH, BAXTER, LINDNER, GINN, ALCOOK, K. O. HEATON, BATTIFORA, WHANG). În cadrul deficitului de magneziu, s-a constatat apariția unei ușoare hipopotasemii, cu creșterea eliminării potasiului în urină fenomen ce nu a dus însă la instalarea unei nefropatii propriu-zis kaliopenice (R. WHANG). Natura acestor interdependențe nu este perfect cunoscută, dar existența relațiilor între Mg și K trebuie admisă. S-a arătat că această interdependență ține de rolul pe care-l îndeplinește magneziul asupra permeabilității celulare și de hiperaldosteronismul indus de carența în magneziu.

Scanned with OKEN Scanner

În carența de magneziu s-a constatat o ușoară scădere a potasiului muscular. O parte din K eliminat renal provine din mobilizarea potasiului muscular. O altă ipoteză emisă este cea conform căreia în hipomagneziemia cronică, celula musculară nu mai este capabilă să rețină K, astfel încît acesta trece în lichidul extracelular și se elimină renal, nu ca o consecință a leziunilor renale, ci prin perturbarea factorilor ce mențin o potasemie normală în lichidul extracelular.

Un alt fapt important de semnalat este fosfaturia exprimată constatată la animalele private de aport alimentar de magneziu. Se pune în primul rînd în discuție relația magneziu-parathormon-fosfaturie. L. G. WELT și colaboratorii au dovedit experimental că în condiții de hipomagneziemie se ajunge la o ușoară creștere a hormonului paratiroidian, acesta intervenind în realizarea fosfaturiei.

• Magneziul acționează asupra miocardului deprimîndu-i conductibilitatea și excitabilitatea, exercitînd o acțiune de potențare a metabolismului energetic, antianoxică și cardioprotectoare.

• Magneziul exercită o acțiune trofică asupra vaselor, acționînd asupra patului vascular (influențează vasomotricitatea, metabolismul mucopolizaharidelor, nivelul calciului), ca și asupra conținutului său, contribuind la un echilibru adecvat lipido-protidic, avînd și o funcție antitrombotică (M. S. SEELIG, J. RIGO).

• Magneziul intervine în fiziologia elementelor figurate ale sîngelui.

GINSBURG a demonstrat că hematiile tinere au, în general, o concentrație mai mare de magneziu decît cele mature. Prin folosirea ^{28}Mg-ului s-a demonstrat la animal că celulele tinere înmagazinează magneziu la nivelul măduvii roșii. SHILS a observat la unii pacienți cu dietă săracă în magneziu, apariția unei anemii după aproximativ un an. Deoarece administrarea de fier a corectat anemia, aceasta a fost etichetată ca feriprivă și nu a fost corelată cu deficitul de magneziu. Există însă numeroase date experimentale care susțin intervenția magneziului în aparția unor forme de anemie. La șobolani, după o perioadă de patru săptămîni cu aport nul de magneziu s-a înregistrat o scădere a hemoglobinei de la 14,78% la 12,61 g%. Față de grupul martor la care procentul reticulocitelor era de 3,54%, la cei cu deficit de magneziu, procentul reticulocitelor era de 17,17%, apărînd și o creștere în volum a splinei. Dacă s-au injectat eritrocite marcate de la grupul martor la șobolanii cu deficit de magneziu, s-a observat o scurtare a vieții eritrocitelor. Această observație sugerează existența unui efect direct al deficitului de magneziu asupra membranei eritrocitare.

Scanned with OKEN Scanner

P. LARVOR a observat, în condițiile unei carențe de magneziu, diminuarea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei în hematii, ajungîndu-se la o anemie severă, de tip hemolitic.

Dujă H. A. NIEPER, magneziul corectează unele leucopenii, avînd un important rol în leucopoieză. Literatura subliniază că magneziul leucocitar este important să fie studiat nu numai în afecțiunile leucocitare benigne sau maligne, dar și în cazurile în care există o perturbare a unei activități enzimatice leucocitare magnezio-dependente, așa cum este fosfataza alcalină leucocitară (H. BATTIFORA, G. JASMIN și P. BOIS). Studii privind comportamentul magneziului eritrocitar în leucemii și în aplaziile medulare au fost făcute de J. G. HENROTTE și E. GLUCKMANN.

În literatura de specialitate, ce studiază această problemă, nu s-a ajuns la o concluzie edificatoare asupra modului de intervenție a magneziului în metabolismul trombocitar. Este unanim admisă ideea că în trombasteniile constituționale există un deficit magnezic plachetar.

J. DURLACH a observat în deficitul de magneziu apariția unei boli flebotrombozante. Rolul magneziului în hemostază pare a se datora acțiunii anticoagulante propriu-zise (asupra factorului IX? și XII?), avînd și o acțiune fibrinolitică și de stabilizare a plachetelor. Pentru aceste motive, unii autori recomandă administrarea magneziului pentru prevenirea tromboflebitelor postoperatorii (MALTANER, HOVIG, ANSTALL — citați de H. BATTIFORA și B. DUPONT).

• Deficitul de magneziu are implicații în imunitate. Unele cercetări experimentale au ajuns la concluzia că în condiții de hipomagneziemie la șobolani, apare o hiperplazie timică și limfatică (H. BATTIFORA). Același autor a dovedit experimental că, în cazul unui deficit cronic de magneziu, se poate ajunge la un limfom sau limfosarcom timic, fapt deosebit de important. Concluziile cercetărilor privind corelațiile dintre deficitul de magneziu și imunitate nu sînt încă suficient de clare. Magneziul are un rol cert în sinteza imunoglobulinelor.

• Există relații între magneziu și tubul digestiv. Magneziul participă la sinteza enzimelor și mucinelor sucurilor digestive și la fenomenele de absorbție intestinală activă. Există o corelație între concentrația magneziului și motilitatea intestinală (H. J. HOLDMEIER, J. DURLACH, P. LARVOR). Se cunoaște azi rolul raportului Ca/Mg în acidogeneza gastrică. Creșterea raportului duce la un nivel crescut, nefiziologic chiar al debitului de acid clorhidric, scăderea raportului la fenomenul invers (I. PUȘCAȘ).

Scanned with OKEN Scanner

• Magneziul participă în diversele funcții hepatice și biliare.

Magneziul are rol în procesele de detoxifiere amoniacală, intervine în funcția glicogeno-genetică, în sinteza diferitelor proteine, inclusiv a protrombinei, are efecte coleretice și colagoge (M. SCHWARTZ, A. BAN).

Valorile normale ale magneziului în unele țesuturi și în sînge. Magneziul este al patrulea cation ca abundență în organism și al doilea cation intracelular (W.E.C. WACKER). Organismul omului adult conține 20—30 grame, aproximativ 2.000 mEq, iar copilul între 0—4 ani, 11—15 mM/kg țesut liber (E. M. WIDDOWSON, R. A. McCANCE, C. M. SPRAY).

Țesutul osos conține aproximativ jumătate din magneziul total al organismului, restul distribuindu-se aproape în mod egal între mușchi și țesuturile moi, nemusculare (J. K. AIKAWA).

Ficatul și mușchiul striat posedă concentrații relativ mari de magneziu, între 15—20 mEq/kg (W. E. C. WACKER).

Conținutul magnezian al eritrocitelor variază între 4,4 pînă la 6,0 mEq/1, eritrocitele tinere conținînd mai mult magneziu decît cele vîrstnice (M. WALSER). N. MIU constată o valoare a magneziului din eritrocite de $4{,}19 \pm 1{,}07$ mEq/l.

Valorile normale ale magneziului plasmatic sînt cuprinse între 1,6—2,1 mEq/l (W. E. C. WACKER, A. M. BRISCOE). La nou-născuți, valoarea normală a magneziului în plasmă este ceva mai ridicată, limita superioară a normalului atingînd 2,3—2,5 mEq/l. O. J. FORFAR și A. C. GAVIN (1978) dau, la nou-născuți, o valoare a magneziemiei serice de 1,40—2,45 mg%, iar la celelalte vîrste 1,45—2,32 mg%. W. E. NELSON (1979) publică valori normale ale mageziemiei de 1,5—1,8 mEq/l. N. MIU (1973) găsește ca valori normale ale magneziului seric limitele de $2{,}17 \pm 0{,}42$ mEq/l.

Starea fizico-chimică a magneziului plasmatic se prezintă astfel: — magneziu difuzibil:

— ionizat (Mg^{++})=55%

— combinat în diferite complexe saline 13%;

— magneziu nedifuzibil: legat de proteine = 32%.

Literatura de specialitate demonstrează că magneziul poate fi dozat prin metode de precipitare, lungi, dar sigure (L. VELLUZ, G. GLOMAND, D. G. SIMONSEN, F. W. SUNDERMAN). În alegerea unor micrometode este necesară o atenție deosebită, deoarece valoare științifică au doar următoarele: spectrofluorometria (D. SCHACHTER), spectrofotometria cu flacără (I. MAC INTYRE), spectrofotometria cu absorbție atomică (M. D. GIRARD).

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea magneziului se poate face static sau dinamic.

• Magnezemia plasmatică sau serică nu permite din păcate decît explorarea magneziului extracelular, ceea ce reprezintă doar aproximativ 1% din capitalul magnezian. Explorarea magneziului plasmatic rămîne însă o metodă utilă din cauza remarcabilei sale fixităţi (J. P. MAURAT, P. MICHON, D. BERTRAND, L. F. HOLLANDER, G. PAUNIER, N. F. GOLDSMITH, A. A. KROKHALEV).

Aprecierea magneziului ionic, fracţiunea activă a magneziului circulant, rămîne un fapt foarte dificil, indiferent de metoda folosită: cinetica activităţii izocitric — dehidrogenazei în prezenţa ionilor Mg^{++} (BAUM şi CZOK) sau răşina schimbătoare de ioni (HEATON), răşină impregnată în roşu de Congo.

• Magneziul urinar. Trebuie subliniată variaţia magnezuriei comparativ cu magnezemia (S. C. RIZZO). Studiul izolat al magnezuriei are un interes redus. Se pot lua în considerare doar variaţiile nete. Hipomagnezuria accentuată înseamnă un răspuns bun al rinichiului la un deficit magnezic. Dimpotrivă, creşterea magnezuriei denotă fie eliminarea unui exces de magneziu sanguin, fie o tubulopatie cu pierdere urinară de magneziu (M. G. FITZGERALD, B. A. BARNES, M. E. SHILS, M. J. DUNN). N. MIU constată, în literatura noastră, o magnezurie de $6,95 \pm 1,08$ mEq/l. P. DESGREZ şi colaboratorii consideră ca utilă studierea raporturilor eliminării urinare a magneziului, calciului şi ureei: $Mg/U = 4,7 \pm 1,8$; $Ca/Mg = 1,83$.

• Magneziul din LCR

Magneziorahia nu permite un studiu al variaţiilor capitalului magnezic. Nici deficitul, nici excesul în magneziu nu-i modifică nivelul. Magneziorahia însă explorează permeabilitatea meningiană. O intensificare a permeabilităţii hemato-meningee antrenează o scădere a magneziului în LCR. O suferinţă neuronală, dimpotrivă, creşte magneziul din LCR (E. BREYER). Alte rezultate publicate nu sînt concludente (IRLES ROCAMORA).

• Bilanţul magnezian este de un mare interes, dar de o deosebită dificultate tehnică. Trebuie efectuat cel puţin pe o perioadă de 5 zile. În mod obişnuit, bilanţul se face prin studiul diferenţelor dintre nivelul magneziului ingerat şi suma magneziului urinar plus magneziul fecal, plus magneziul sudoral.

• Magneziul eritrocitar este examenul fundamental al explorării statice a magneziului, fiind un indice cu o semnificaţie mult mai ridicată decît cea a magneziului seric. La acesta se asociază, deşi există mari dificultăţi tehnice, dozarea magneziului plachetar şi leucocitar, mai ales a magneziului limfocitar.

Scanned with OKEN Scanner

• Magneziul muscular necesită o biopsie pentru a fi dozat, fiind deci un examen excepțional.

• **Explorările dinamice** par a fi cele mai importante, fiind reprezentate de probele de încărcare și de testul cu ^{28}Mg. Proba de încărcare este fondată pe existența unei necesități celulare crescute pentru magneziu, în caz de carență. După o încărcare parenterală (intramusculară sau intravenoasă) cu magneziu, se apreciază retenția magneziană prin studiul bilanțului sau prin efectuarea magnezuriei, eventual a curbei magnezemiei (B. A. BARNES, L. L. BARBIERI). Test-diagnosticul se efectuează prin magnezioterapie per orală. Eficacitatea tratamentului per oral cu magneziu asupra unui sindrom clinic dovedește posibilitatea corecției deficitului magnezic. Valoarea absolută a testului terapeutic este de necontestat îndeosebi atunci cînd eficacitatea sa devine autentică, existînd elemente obiective: corecția parametrilor bioumorali și efectul asupra examenelor neuro-fiziologice (J. DURLACH, N. MIU). Explorarea izotopică (J. K. AIKAWA) este pe cît de tentantă, pe atît de dificilă, deoarece ^{28}Mg prezintă o perioadă fizică scurtă și o activitate specifică slabă. Folosirea însă a ^{28}Mg-ului în multe experiențe a dus la lămurirea multor probleme de metabolism magnezic.

Investigațiile amintite se pot completa cu alte explorări cum ar fi calcemia, fosfatemia, potasemia și alți parametri biologici, cu care magneziul este în relație.

• Explorările neuro-fiziologice sînt reprezentate de electromiogramă, electronistagmogramă și electroencefalogramă.

Electromiograma pune în evidență, în deficitul de magneziu, o activitate repetitivă, rareori spontană, dar frecvent după ischemie sau hiperpnee (J. DURLACH, J. ALAJOUANINE).

Electronistagmograma evidențiază în sindroamele de deficit magnezic o atingere funcțională a celui de al doilea motoneuron vestibulo-ocular (V. GABERSEK), cu prezența unor manifestări oculare paroxistice, alterarea probelor opto-kinetice, iregularitatea răspunsurilor nistagmice provocate, hiperreflectivitatea bilaterală, prezența unui nistagmus de tip oblic sau rotator, timpul de latență prelungit în cursul probelor pendulare, diferențe între răspunsurile nistagmice pendulare, ochi închiși sau deschiși (I. GUERRIER, L. BERTRAND și P. BASSERES).

Electroencefalografia arată, în deficitul de magneziu, o hiperexcitabilitate neuronală difuză, uneori asimetrică, dar fără semne de focar; trasee plate desincronizate, unde alfa ascuțite, activitate teta difuză (unde ascuțite), trasee iritative difuze; uneori disritmii lente apropiate de traseele comițiale (H. P. KLOTZ, B. BOTH,

Scanned with OKEN Scanner

B. HEQUET, S. POENARU, J. DURLACH), ce apar în mod obișnuit la hiperpnee și mai puțin la stimularea intermitentă.

Prin utilizarea sistematică a triadei — EMG, ENG, EEG, — se poate efectua bilanțul neurofiziologic al deficitului magnezic, explorînd diversele etaje ale sistemului nervos: periferic, subcortical și cortical.

DEFICITUL DE MAGNEZIU

Carența în magneziu a fost semnalată pentru prima dată la animale, ulterior sindromul clinic fiind descris și la om. Bovinele pot fi afectate în două moduri: la viteii alăptați o perioadă prea lungă apare tetania de lapte, explicată prin aceea că laptele, ca unică sursă de magneziu, nu satisface necesitățile organismului în creștere, intervenind în plus și o absorbție intestinală deficitară; tetania de iarbă sau „amețeala de iarbă" apare la vitele care pasc o iarbă cu conținut bogat în proteine, folosindu-se fertilizatorii azotați. Din fermentarea în stomac a ierbii bogate în azot rezultă amoniac, ce se combină apoi cu magneziu, formînd complexe insolubile și neabsorbabile.

Deficitul de magneziu se clasifică în primar și secundar.

Deficitul primar îmbracă două aspecte particulare la nou-născut (J. P. FOURNET):

- Hipomagneziemiile cronice congenitale, foarte probabil familiale. Acestea nu sînt frecvente, deși cazuistica în literatura de specialitate este tot mai bogată (J. SALET, L. PAUNIER, H. FRIEDMAN, D. SKYBERG, J. H. STROMME).
- Hipomagneziemiile neonatale idiopatice, tranzitorii. Se deosebesc de precedentele prin curabilitatea lor rapidă, după magneziozioterapie (A. J. DAVIS, P. C. CLARKE, N. H. ERTEL, citați de P. SALET și J. P. FOURNET).

Deficitul secundar de magneziu a fost considerat mai puțin frecvent decît precedentul (J. P. FOURNET). Azi însă, pe măsură ce interrelațiile metabolice, absorbția și excreția precum și problemele de nutriție sînt mai bine cunoscute, deficitul secundar de magneziu este mai frecvent diagnosticat.

Formele clinice neuromusculare

Formele clinice neuromusculare sînt cele mai importante manifestări ale deficitului magnezic.

Etiologia formei neuro-musculare de deficit magnezic primitiv este dată de deficitul de aport și de depleția de Mg.

Scanned with OKEN Scanner

Aportul alimentar insuficient de magneziu este una din cauzele principale ale deficitului primar de magneziu (M. JAVILLIER, A. L. DANIEL, J. DURLACH), dar deficitul de magneziu nu poate constitui singurul mecanism prin care se realizează hipomagneziemia, deoarece nu pot fi explicate următoarele patru fapte:

- O anumită proporție din populație rămîne neinfluențată de carența în aport (7—20%);
- Modul atît de variat al ameliorării clinice. Carența de magneziu se manifestă în mod intermitent, după tratament, fapt explicat prin dificultatea intrării în celulă a magneziului, fenomen observat și experimental;
- Proporția eșecurilor nu poate fi neglijată (25%). Este vorba atît de eșecuri parțiale, cît și totale. Chiar dacă în urma tratamentului, valorile magneziului seric și eritrocitar au crescut comparativ cu valorile inițiale, rămîn scăzute în raport cu valorile normale.
- Caracterul constituțional al afecțiunii. Observațiile lui J. DURLACH permit să se conchidă că în cadrul deficitului de magneziu intervin o serie de factori ce țin de o adevărată labilitate constituțională a homeostaziei magneziului, realizată prin diferite mecanisme depletive, care, după caz, domină la nivelul absorbției, excreției urinare, a secreției intestinale sau la nivelul factorilor de control ce mențin echilibrul magneziului intra- și extracelular.

J. DURLACH și colaboratorii, bazîndu-se pe numeroase date clinice și biochimice, susțin existența unei labilități nervoase constituționale. Labilitatea constituțională a controlului nervos cortical, subcortical și periferic al excitabilității neuro-musculare, facilitează exteriorizarea deficitului de magneziu, fapt ce influențează rapiditatea și calitatea răspunsului la terapia cu magneziu.

Scăderea magneziemiei serice are importanță fiziopatologică mai redusă, existînd forme de deficit magnezic cu normomagneziemie serică, dar cu scăderea valorii magneziului intraeritrocitar (J. DURLACH). Se consideră că magneziul eritrocitar este indicatorul fidel care redă în mod real modificările metabolismului magnezic, constituind substratul biochimic al formei neuro-musculare a deficitului de magneziu (J. G. HENROTTE, J. DURLACH).

Hiperexcitabilitatea neuromusculară din deficitul magnezic se traduce atît central, cît și periferic prin tulburări funcționale mult timp reversibile, ceea ce permite să se creadă în natura biochimică a bolii, cunoscute fiind proprietățile ionilor Mg^{++} în fiziologia neuromusculară.

Cronicitatea deficitului de magneziu poate determina însă leziuni organice ireversibile. Majoritatea autorilor arată că în astfel de cazuri, carența a fost prezentă deja în faza de formare embrionară a

Scanned with OKEN Scanner

sistemului nervos, deficitul fiind realizat prin reducerea capitalului magnezic matern, ceea ce determină la făt caracterul „constituțional" al deficitului de magneziu. În literatura de specialitate, s-a lansat ideea conform căreia creșterea sistematică a aportului de magneziu la gravide va putea reduce în viitor numărul cazurilor de deficit magnezic la copil. M. GITTELMAN și B. C. CHAPARWAL au ridicat problema dacă deficitul de magneziu realizat în stadiile precoce de dezvoltare a sistemului nervos central nu este cauza determinantă a unor stări de comițialitate și a unor psihoze infantile, existînd șansa ca un tratament profilactic cu magneziu să poată împiedica apariția acestor boli.

Comportamentul calciului în cursul deficitului de magneziu este diferit.

• Se poate întîlni o hipocalcemie magnezio-curabilă, dar calciorezistentă, atît la adulți cît și la sugari și la copiii de vîrstă școlară, afecțiune metabolică relativ nouă, dar încă nedescifrată ca mecanism. Este vorba de o tetanie hipocalcemică-hipomagneziemică, calciorezistentă, magneziosensibilă (R. E. RANDALL, V. P. PETERSEN, M. E. SILS, F. W. HEATON, J. DURLACH, N. MIU).

• Hiperparatiroidismul reacțional indus de unele deficite grave de magneziu duce la creșterea calcemiei peste limitele fiziologice admise.

• Uneori calcemia este normală în cursul deficitului de magneziu, cu creșterea însă a fosfatemiei mult peste limitele normale. Nefiind vorba de insuficiență renală cu retenție de fosfați, trebuie admis că hipomagneziemia poate constitui în acest caz semnul biochimic al unui hipoparatiroidism particular (N. MIU, 1973).

Semnele clinice ale deficitului de magneziu sînt găsite în anamneză, altele la examenul obiectiv.

Simptomatologia însumează manifestări centrale, periferice, vegetative și trofice.

• Manifestări centrale: hiperemotivitate anxioasă, parestezii faringiene cu senzația de „nod", de spasm laringian, dispnee „sine materia", senzație de compresiune toracică, cefalee, tremurături, vertij, insomnie, lipotimie, astenie, oboseală vizuală.

• Manifestări periferice: parestezii, furnicături, fasciculații musculare, crampe musculare, rahialgii, crize tetanice complete sau incomplete.

• Tulburări funcționale localizate: cardiace (palpitații, extrasistole, dureri precordiale), vasculare (fenomenul Raynaud), hepatobiliare (atonie veziculară, diskinezii biliare), gastrointestinale (colici, colopatie spasmodică), bronșică (dispnee astmatiformă sau pseudoastm tetanic).

Scanned with OKEN Scanner

• Tulburări trofice: fragilitatea unghiilor, a părului, a dinților, mai rar tulburări de vedere.

• Semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară prezintă un interes deosebit. Semnul lui Chvostek trebuie căutat sistematic, după J. DURLACH acesta fiind pozitiv la cinci din șase cazuri suferind de hipomagneziemie. Semnul lui Trousseau poate fi prezent, dar nu în mod obligatoriu (S. HANNA, J. DURLACH). Proba la hiperpnee poate ușura găsirea semnului Chvostek, chiar al semnului lui Trousseau (proba lui B. von BOUSDORFF).

Examinările paraclinice de neurofiziologie și biochimie vor stabili cu exactitate diagnosticul suspicionat pe baze clinice.

Sindromul de hiperexcitabilitate neuromusculară din deficitul de magneziu la adult și copil evoluează astfel: pe fondul unei latențe apar faze de decompensare. „Latența" poate fi mai mult sau mai puțin prelungită, după felul în care se face compensarea terapeutică neuroumorală a deficitului de magneziu. Factorii de decompensare sînt cei care determină direct agravarea deficitului de magneziu sau indirect, prin modificarea calitativă a elementelor de control ale excitabilității neuromusculare: spolierea de alcalinoteroase (diuretice, diaree prelungită, graviditate, lactație), hiperpnee cu alcaloză, dezechilibru nervos prin șoc sau surmenaj, azi, discutîndu-se tot mai mult relația dintre stress și deficitul magnezic.

Pe lîngă cele descrise anterior, mai amintim și formele simptomatice ale deficitului de magneziu.

Forme neurologice

• Cefalalgii de tip psihogen sau sub forma unui sindrom cervical posterior (V. GABERSEK), descriindu-se și apariția unei migrene (J. DURLACH).

• Astenia este considerată un semn major în cadrul deficitului magnezian (R. COIDAULT, B. BOURSIER). „Oboseala" vizuală poate trăda o hipomagneziemie ceea ce impune și un consult oftalmologic, surpriza fiind uneori descoperirea unei cataracte (T. DIDON, A. STANKIEVICZ, J. DURLACH).

• Tremurături — de tip tremurătură esențială.

• Insomnii, lipotimii, vertij (R. COIRAULT, J. DURLACH, V. GABERSCH).

• Deficitul magnezic poate provoca, la copil ca și la adult, convulsii ce prezintă uneori caracterele crizelor comițiale, atît clinic, cît și electric. Hiperexcitabilitatea neuromusculară dată de un deficit magnezic poate să scadă „pragul" convulsivant și să favorizeze exteriorizarea unei comițialități. Există și posibilitatea inversă: cri-

Scanned with OKEN Scanner

zele comițiale pot agrava un deficit magnezic preexistent, criza însoțindu-se de o „fugă" magnezică din neuronul epileptic (H. C. CANELAS, V. BREYER, R. COIRAULT, N. MIU, ILEANA BENGA).

Forme musculare

• Crampele musculare sînt frecvente (G. de BISSCHOP). R. COIRAULT consideră ca foarte importantă în cadrul deficitului de magneziu prezența asocierii semnelor parestezie, crampe musculare.

• Mialgiile uneori foarte exprimate pot realiza forme pseudo-reumatismale, cu cervicalgie, dorsalgie, lombalgie.

Forme în psihiatrie

Deficitul de magneziu poate fi întîlnit în:

• Neuroză, pe un fond permanent de hiperemotivitate anxioasă se grefează crize paroxistice nervoase;

• Depresie reacțională sau psihastenie magnezio-dependentă (B. BOUSSIERRE);

• Isteria: viață emoțională superficială și ușoară, egocentrism, mitomanie, tendință la erotism (chiar și la copii), tendința de a deveni „bolnavi închipuiți". Aspectele delirante sînt excepționale, întîlnindu-se mai des în timpul deficitelor acute de magneziu (V. I. PAHAMOV).

M. GITTELMAN a lansat ipoteza conform căreia un deficit de magneziu temporar poate sta la originea unor psihoze ale copilului. Această concepție este în acord cu constatarea scăderii semnificative a magneziului eritrocitar în schizofrenia copilului cu deosebire în formele autiste.

Forme legate de teren

Există forme clinice neuromusculare ale deficitului de magneziu legate de teren.

• Femeia suferă adesea de dismenoree esențială. Uneori aceasta poate fi expresia unei insuficiențe oestrogenice cu deficit magnezic (J. DURLACH). La menopauză, deficitul de magneziu reprezintă unul din factorii tulburărilor neuro-vegetative (P. MULLER).

• Lactația poate antrena o tetanie prin deficit magnezic (J. H. GREENWALD), fapt ce constituie mai degrabă un factor de „decompensare" al unui deficit de magneziu preexistent.

• Formele pediatrice (J. PAUPE, A. FERBAZZO, G. LOMBARDO): formele neonatale precoce, deseori asociate hipocalcemiei. R. C. TSANG arată că magneziemia copiilor născuți din mame cu disgravidie tardivă este mai scăzută, comparativ cu un lot martor, ceea ce constituie un argument valoros pentru clinician în favoarea

Scanned with OKEN Scanner

aplicării magnezio-terapiei în disgravidie. Formele de deficit magnezic ale copilului sînt mai frecvente în puseele de creștere pentru că și necesitățile sînt mai mari, așa cum a arătat deja, în 1941, C. F. SHIVERS, citat de J. DURLACH.

• Vîrstnicii sînt expuși la un deficit magnezic prin carență de aport și absorbție, boala trădîndu-se prin tremurături, tulburări de mers, astenie, emotivitate.

În Clinica de Pediatrie II, Cluj-Napoca, studiile privind deficitul de magneziu, începute în 1966, arată că cele mai frecvente simptome, ce definesc această carență, în ordine descrescîndă, sînt semnul Chvostek pozitiv, irascibilitate, disfuncții (căi biliare și intestinale, cord, bronșii), fasciculații musculare, insomnii, cefalee, hiperemotivitate anxioasă, oboseală, parestezii musculare, tremurături, lipotimii, vertij, ticuri. În cadrul spasmofiliei hipomagneziemice subliniem posibilitatea asocierii cu o hipocalcemie magnezio-curabilă. Neurolabilitatea magnezio-dependentă s-a manifestat în cazuistica noastră prin irascibilitate, tulburări de atenție și concentrare, astenie, anxietate, isterie, vărsături nevrotice, pavor nocturn, cefalee, enurezis, manifestări de mitomanie.

Cele mai interesante cazuri sînt cele care prezintă convulsii rebele la tratament, dovedindu-se a fi magneziocurabile. Cu alte cuvinte, unele convulsii tonico-clonice pot avea, la copil, și semnificația unei hipomagneziemii, dar diagnosticul diferențial cu epilepsia este obligatoriu și de mare răspundere. Trebuie subliniat însă că în epilepsia grand mal sau petit mal, asociată sau nu cu manifestări clinice și electrice de tetanie, dar biochimic caracterizată prin hipomagnezemie, asocierea magneziului în schema terapeutică a dus la rezultate deosebite (N. MIU). Raporturile tetanie-epilepsie și mai ales relația magneziu deficitar-epilepsie a stîrnit discuții, care au precizat rolul carenței de magneziu în geneza convulsiilor.

Nu s-a putut stabili o relație între nivelul magnezemiei serice și eritrocitare și felul manifestării clinice a deficitului magnezic, dar trebuie precizat că în cazul valorilor sub 1 mEq/l-magnezemia serică și sub 2,5 mEq/l-magneziu eritrocitar, exteriorizarea clinică este cu atît mai gravă, cu cît deficitul este mai exprimat.

Pe lîngă formele neuromusculare ale deficitului de magneziu, există și alte manifestări date de carența în Mg.

Manifestările osoase ale deficitului de magneziu

Numeroase date experimentale permit, în ultimii ani, cunoașterea raporturilor existente între deficitul de magneziu, metabolismul fosfo-calcic și os (J. DURLACH; F. W. HEATON). În cursul carenței magnezice există, în mod obișnuit (indiferent de specia animală,

Scanned with OKEN Scanner

inclusiv la om), o scădere a magneziului din țesutul osos (M. WALSER). Acest fenomen este cu atît mai net, cu cît deficitul de magneziu este mai sever (K. L. BLAXTER, R. H. SMITH, F. W. HEATON) și animalul este mai tînăr. Ultimul aspect trădează o necesitate crescută în magneziu a osului în creștere (M. WALSER).

P. LARVOR, studiind raportul P/Ca osos și cinetica calciului „schimbabil" la animale cu deficit de magneziu, ajunge la concluzia că există, în asemenea condiții, o adevărată „îmbătrînire" a osului carențat, cu încetinirea activității metabolice, fapt legat probabil de insuficienta activare a ATP-azei (P. CARTIER, J. PICARD). Metabolismul osos redus — secundar deficitului magnezic — poate explica rezistența unor cazuri de rahitism la tratamentul cu vitamina D. (P. LARVOR, J. DURLACH, N. MIU). B. S. M. SMITH descrie la șobolanii tineri cu deficit de magneziu o osteoporoză accentuată, cu pierdere de magneziu din os. Acești autori explică apariția osteoporozei în asemenea condiții prin încetinirea anabolismului osos, cu activitate osteoblastică redusă și scăderea nivelului fosfatazei alcaline. H. O. TROWBRIDGE arată că inhibiția calcifierii osoase în cursul deficitului de magneziu depinde de efectele acestui deficit asupra matricei organice a osului. Scăderea încorporării de prolină trădează o sinteză diminuată a colagenului, în timp ce scăderea formării ATP-azei magnezice, a fosfo-adenozinsulfatului înseamnă formarea încetinită a mucopolizaharidelor. **Reacția endocrină**—homeostatică tinde să se opună consecințelor umorale directe ale deficitului magnezic, ajungîndu-se la un hiperparatiroidism, însoțit uneori de o hipertiroxinemie și, mai mult ipotetic (deși azi există suficiente dovezi), de o hipotireocalcitoninemie (J. DURLACH). Deficitul magnezic — factor de osteoporoză și de rezistență terapeutică la vitamina D — trebuie combătut sistematic mai cu seamă că tratamentul cu calciu în doze ridicate negativează bilanțul magnezic (D. AMIOT, J. D. HIOCO și J. DURLACH, P. LARVOR). Invers, aportul unor doze moderate de magneziu pozitivează bilanțul calcic (A. M. BRISCOE, I. CLARCK, R. H. SIMON, J. P. DURNISSEAU).

În rahitismul vitamino-D-sensibil (carențial), magneziemia serică poate fi crescută sau normală, dar și scăzută, acest din urmă aspect fiind în raport cu gravitatea rahitismului și malabsorbția magneziului în cursul hipovitaminozei D, dar și datorită supradozării vitaminei D, după ce diagnosticul a fost stabilit (L. B. PUSTALOVA, R. G. KAMALOVA). În astfel de cazuri, osteodistrofia rahitică se poate asocia cu tetanie latentă sau manifestă prin hipomagneziemie (A. CABITTO, E. KRÜGER — citați de J. DURLACH, A. BRETON, W. HÜTHER, A. FERLAZZO, R. G. KAMALOVA, N. MIU).

Scanned with OKEN Scanner

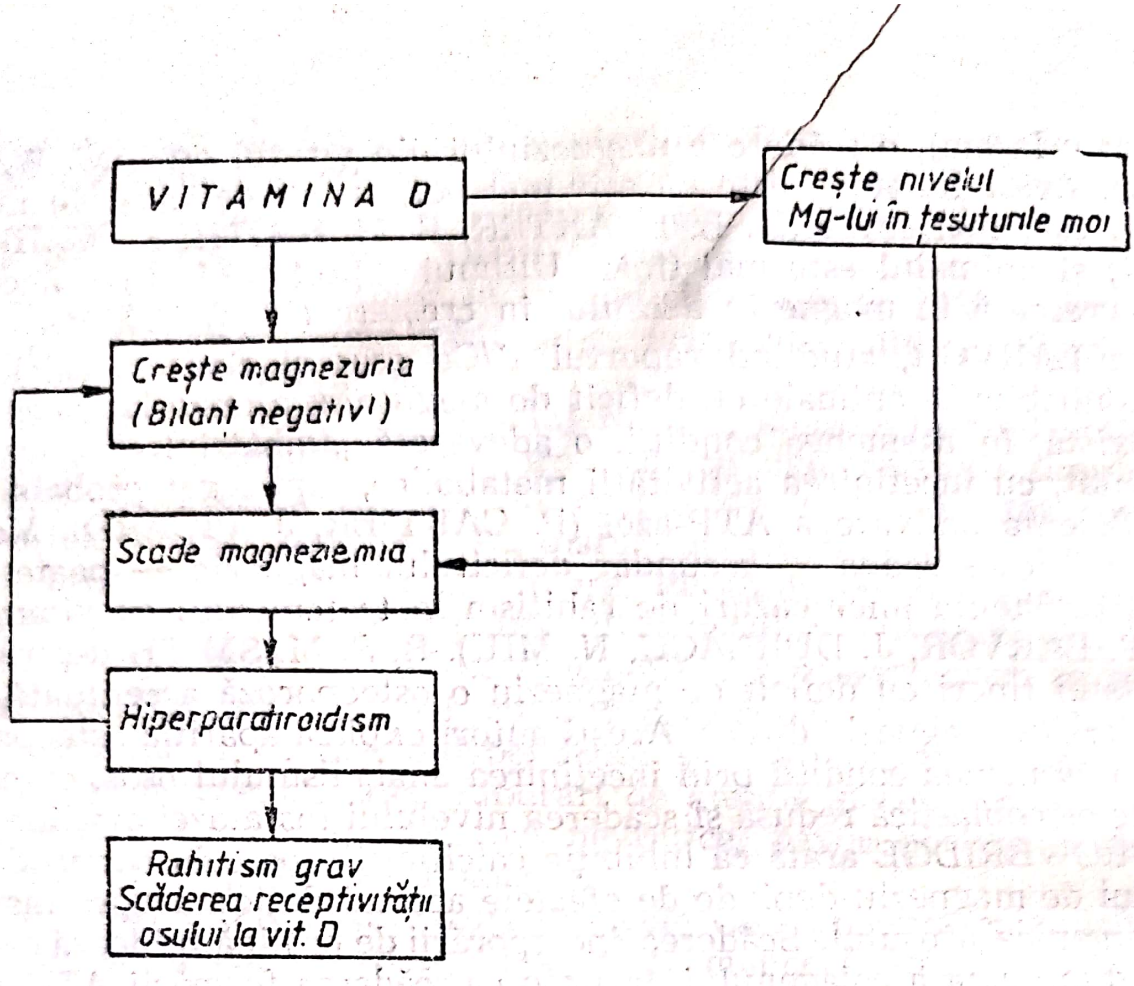


Fig. 2. **Intervenţia dozelor mari de vitamină D în perturbarea metabolismului magneziului.**

În rahitismele vitamino-D-rezistente uneori bilanţul magnezic este deficitar (B. A. MacCANCE şi L. GÜNTHER — citaţi de J. DURLACH, C. S. ANAST, B. HALINOVSKI).

Există o concentraţie optimală de magneziu ce permite o osificare normală, în sensul unui efect antirahitic (H. EULER şi C. BOMSKOW — citaţi de J. DURLACH, L. B. PUSTALOVA). Dacă aportul optimal de magneziu este depăşit, se poate ajunge de asemenea la rahitism, magneziu avînd capacitatea de înlocuire a calciului osos, atunci cînd este administrat excesiv, vorbindu-se în acest caz de „proprietăţile rahitogene" ale magneziului (K. GÜNTHER).

C. C. SOLOMONS constată că colagenul osos din osteogeneza imperfectă constituie un inhibitor al calcifierii osoase *in vitro*. Or, acesta conţine de patru ori mai mult pirofosfat decît colagenul osului normal. Pirofosfaţii însă inhibă, *in vitro* şi *in vivo*, calcifierea. Tulburarea primitivă provine dintr-un catabolism insuficient al pirofosfaţilor, existînd un deficit funcţional al pirofosfatazei, enzimă activată de magneziu. Se speră că magnezioterapia va diminua gravitatea evoluţiei osteogenezei imperfecte.

Scanned with OKEN Scanner

Magneziul este necesar sintezei și activării fosfatazei alcaline (P. LARVOR, F. W. HEATON, D. N. BARON, B. PIMSTONE, H. O. TROWBRIDGE, B. S. W. SMITH), carența magnezică la șobolani putînd duce la o anomalie asemănătoare cu cea din hipofosfatazemia omului (B. PIMSTONE).

Afecțiunile osteolitice hipercalcemiante antrenează ca orice hipercalcemie o „fugă" a magneziului urinar (I. MAC YNTYRE, J. THOMAS, J. DURLACH). Hiperparatiroidismul provoacă o hipercalcemie prin osteoliză și accentuarea absorbției intestinale a calciului. Hipercalcemia și hipercalciuria antrenează un deficit magnezic prin hipermagnezurie, însoțită mai frecvent de o scădere a magneziului eritrocitar și muscular, decît a celui plasmatic.

V. G. HAURY — citat de J. DURLACH — găsește o magneziemie scăzută în timpul „reparării" fracturilor, datorită utilizării de către os, în astfel de condiții, a unei importante cantități de magneziu. Un deficit magnezic constituie un factor de retardare a consolidării.

Referindu-ne și la datele comentate la capitolul „rolul magneziului în fiziologie", se poate conchide că relațiile magneziului cu țesutul osos sînt complexe:

• Rolul magneziului în „viața" țesutului osos, ca factor coenzimatic;

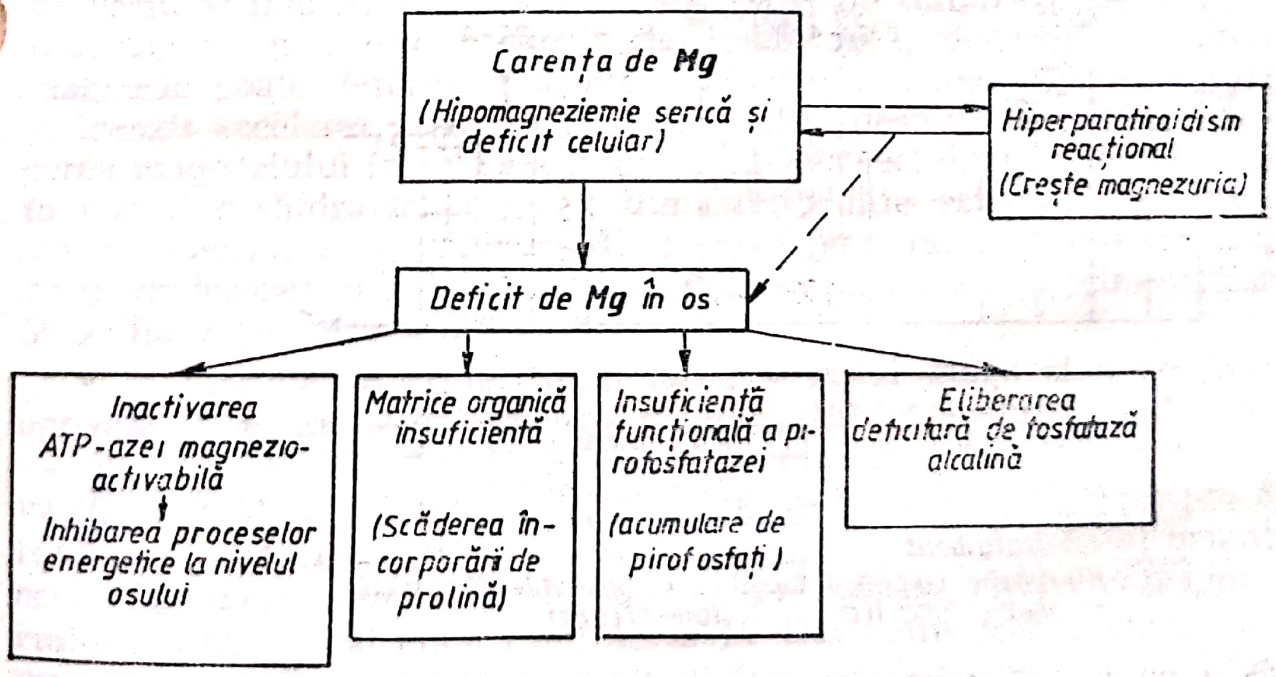


Fig. 3. Rolul deficitului de magneziu în suferința osoasă.

Scanned with OKEN Scanner

• Legătura dintre metabolismul magneziului și glanda paratiroidă;

• Relația dintre vitamina D și magneziu.

Experiența Clinicii de Pediatrie II, Cluj-Napoca în privința rolului jucat de magneziu în metabolismul osos arată că în rahitismul florid se înregistrează deficit magnezic în formele grave și în cele tratate excesiv cu vitamina D; hipermagnezuria fiind considerată ca primul semn biochimic al supradozării vitaminei D (N. MIU, OCTAVIA MĂRGINEANU). În condițiile hipomagneziemiei, hiperfosfaturia cu hipofosfatemie este un fenomen obișnuit. În rahitismul însoțit de deficit magnezic, se constată că fosfataza alcalină este cel mai frecvent scăzută și nu crescută. În astfel de cazuri s-a găsit și hipopotasemie cu hiperpotasurie, o reacție hiperaldosteronemică și o eliminare crescută de aminoacizi prin urină. Disfuncția tubulară renală este susținută și de diabetul insipid nefrogen apărut în cursul deficitului de magneziu, prin sinteza insuficientă de AMP-ciclic, dar cu răspuns bun după administrarea de magneziu. OCTAVIA MĂRGINEANU, N. MIU descriu rezultatele obținute prin magnezioterapie în cazuri de rahitism vitamino-D-rezistent, de tip diabet gluco-fosfoaminat (sidrom De Toni — Debré — Fanconi).

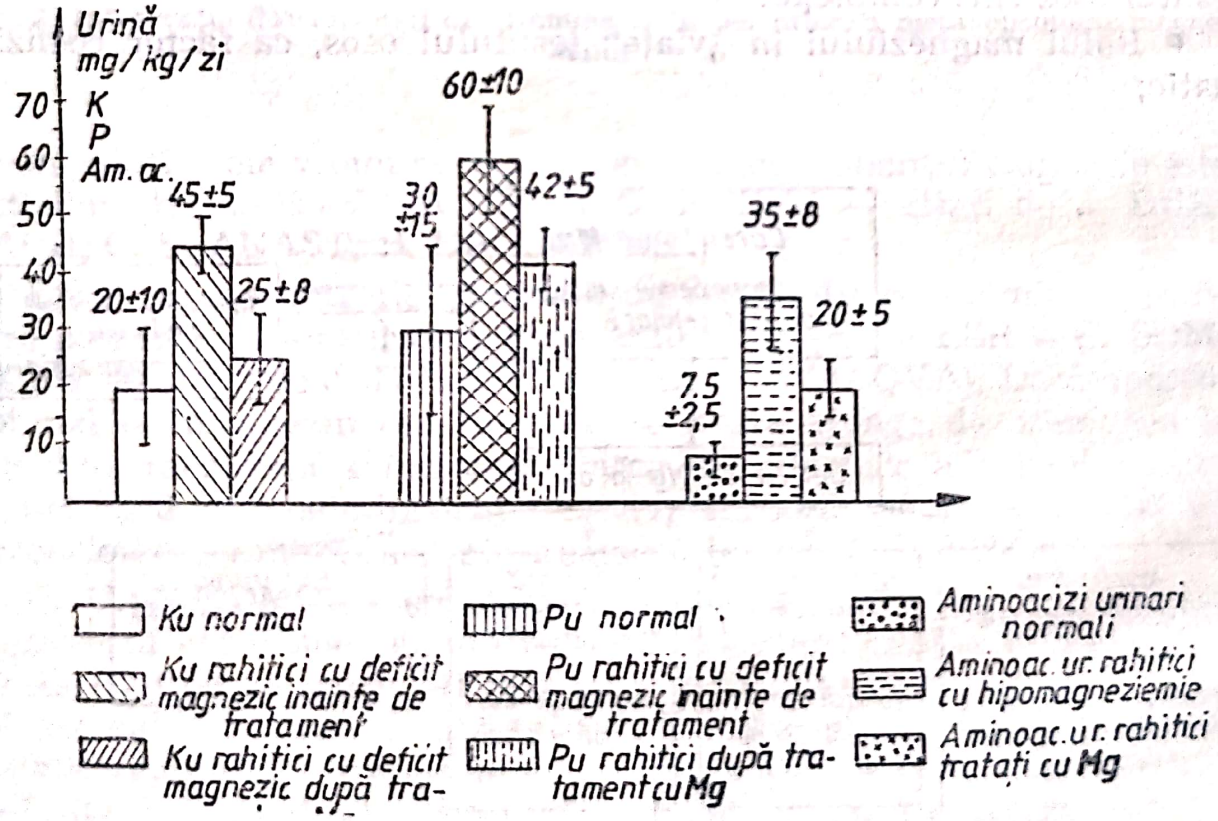


Fig. 4. **Eliminarea urinară a K, P, aminoacizilor la sugarii rahitici înainte și după tratamentul cu magneziu.**

Scanned with OKEN Scanner

Magneziul și bolile tubului digestiv

• În diareea acută, unii autori descriu instalarea unui deficit de magneziu (A. BRETON, E. I. HOLT — citați de J. SALET și J. P. FOURNET), deși Mg^{++} este considerat un ion mai stabil. Instalarea unor tablouri clinice de hiperexcitabilitate neuromusculară, pînă la convulsii rebele la terapia uzuală în enterocolitele acute a determinat pe unii cercetători să studieze comportamentul magneziului în astfel de situații, deseori acesta fiind găsit scăzut. Aceste rezultate se pot datora și administrării unor perfuzii endovenoase prelungite fără adaosul unor săruri de Mg la lichidul perfuzat.

N. MIU și OCTAVIA MĂRGINEANU găsesc hipomagnezemie în cadrul unor stări de deshidratare severă prin gastro-enterocolită acută, îndeosebi la sugarii și copiii cu antecedente dispeptice, cu numeroase recăderi sau recidive. Autorii constată, în astfel de situații, că rinichiul răspunde prin scăderea magnezuriei. Această „cruțare" a magneziului de către rinichi subliniază rolul tubului renal în reglarea metabolismului magnezic. Dar această conservare a magneziului nu este perfectă, existînd o pierdere minimă obligatorie de magneziu chiar în condițiile unui deficit grav magnezic. Deseori, hipomagnezemia se însoțește în cursul deshidratărilor acute din enterocolită cu hipernatremie și hipopotasemie, deci este prezentă o reacție hiperaldosteronemică, existînd posibilitatea ca aceste modificări să fie magneziodependente. Adaosul de magneziu la lichidele de perfuzat împiedică instalarea unor astfel de tulburări. Corectarea hipomagnezemiei este deosebit de importantă, deoarece deficitul magnezic poate determina diskinezii gastrointestinale, cu vărsături și tranzit accelerat, ceea ce poate accentua deshidratarea. Introducerea magneziului în schema terapeutică de reechilibrare metabolică în cursul deshidratărilor grave din enterocolite este motivată mai ales de decelarea unor cazuri clinice manifeste de deficit magnezic, după vindecarea enterocolitei, dacă magneziul nu a fost administrat în perfuzie (vezi fig. 5 și 6).

• În diareile trenante, diminuarea stocului magnezian se face aproape totdeauna în detrimentul magneziului intracelular. SAVAGE — citat de J. SALET și P. FOURNET comunică, în 1967, o observație cu totul caracteristică, fiind vorba de un băiat în vîrstă de 3 luni, care, după o diaree prelungită trei săptămîni, a prezentat brutal convulsii impresionante, declanșate de prăbușirea nivelului magneziului plasmatic, calcemia fiind normală. Din toate procedeele medicamentoase utilizate, numai magnezioterapia intravenoasă a făcut să dispară simptomatologia.

Scanned with OKEN Scanner

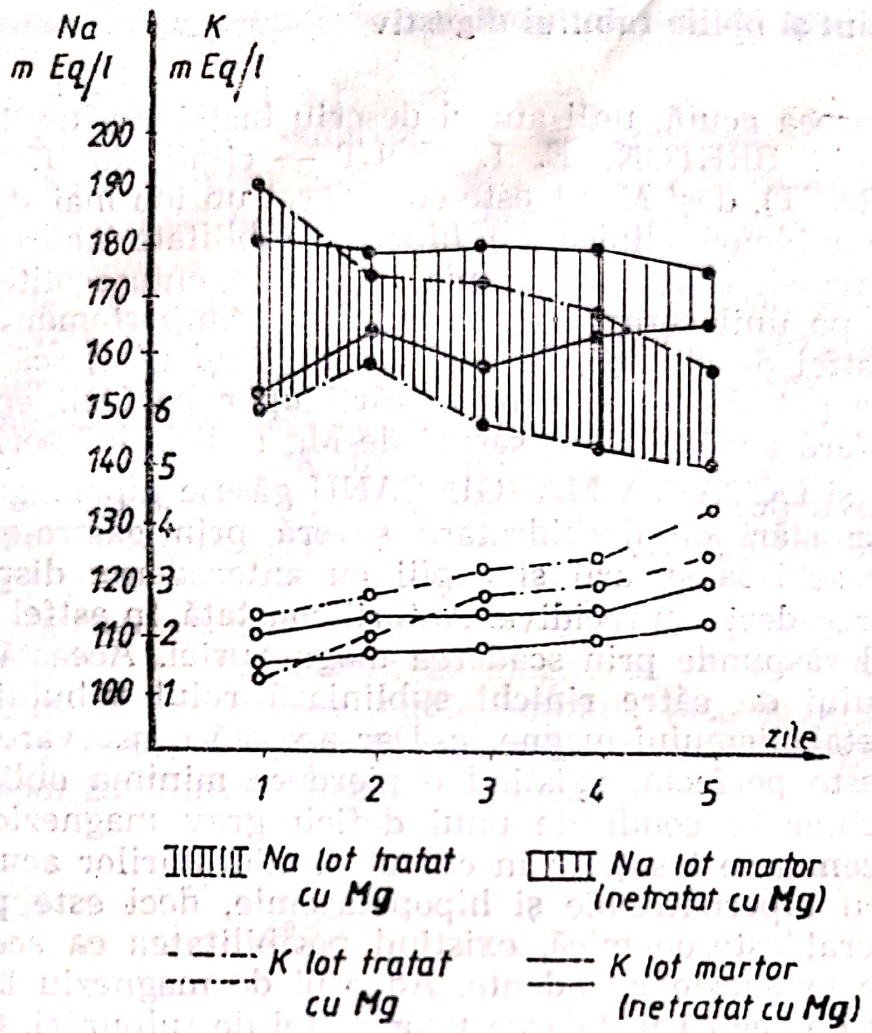


Fig. 5. Variațiile Na și K în ser la două loturi de copii suferinzi de enterocolită acută, cu și fără tratament de magneziu.

• Deficitul magnezian în diareele cronice interesează mai cu seamă sectorul intracelular, magnezemia serică fiind mai puțin și mai rar modificată. Diareea cronică duce în mod obișnuit la malnutriție. În cadrul acesteia, apariția convulsiilor se poate datora deficitului magnezic (L. J. CADDELL). Etiologia deficitului magnezic în cazurile suferind de malnutriție constă în pierderile digestive exagerate, de lungă durată și din aportul alimentar scăzut în magneziu, prin repetatele diete. L. J. CADDELL a arătat în forma gravă a kwashiorkor-ului că ameliorarea clinică este mai rapidă dacă se asociază magneziu în terapie, dat fiind rolul acestuia în procesul de sinteză proteică.

• În cursul bolii coeliace, după introducerea regimului fără gluten, nu se mai evidențiază deficit magnezic.

Scanned with OKEN Scanner

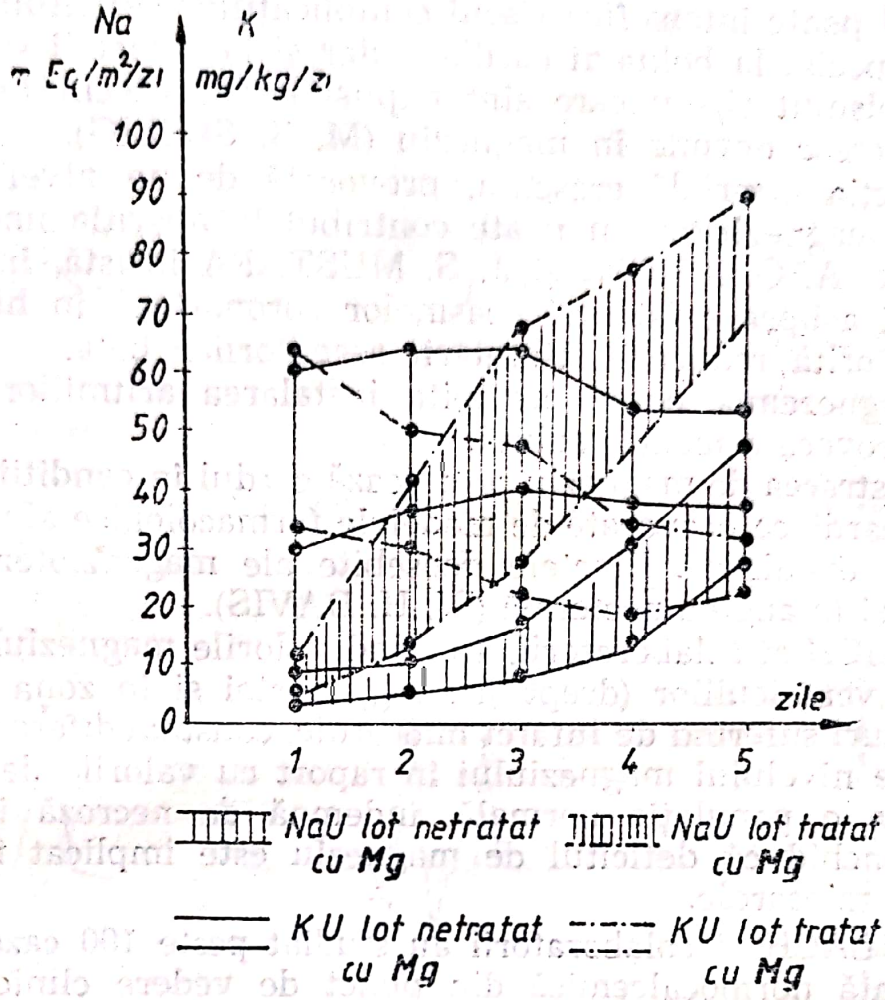


Fig. 6. Eliminarea urinară de Na și K la două loturi cu enterocolită, tratați și netratați cu adaos de magneziu.

• Malabsrobție intestinală selectivă pentru magneziu, publică în 1967 J. H. STROMME și colaboratorii.

• Este interesant din punct de vedere fiziopatologic și util de cunoscut practic, intervenția magneziului deficitar în geneza ulcerului duodenal, insistîndu-se atît experimental, cît și prin investigații la om asupra relației: stress — deficit de magneziu — raport Ca/Mg crescut-ulcer (B. MANGLER și colab., I. PUȘCAȘ).

Deficitul de magneziu și cordul

Deficitul de magneziu și stressul cresc eliberarea hormonilor caracteristici stressului: catecolaminele și corticoizii. Aceștia cresc necesitățile în magneziu prin mai multe mecanisme: absorbție intestinală redusă de magneziu, pierdere crescută de magneziu din celule, mobilizarea acizilor grași cu o disponibilitate redusă de magneziu, excreție renală crescută.

Scanned with OKEN Scanner

Stressul poate intensifica riscul complicațiilor deficitului de magneziu, în special la bolnavii cardiaci, dar și la subiecții supuși unui stress neobișnuit și/sau care sînt expuși unor dezechilibre alimentare, care cresc nevoile în magneziu (M. S. SEELIG).

Constricția arterială crescută, provocată de un nivel scăzut al raportului magneziu/calciu poate contribui la apariția unor spasme coronariene. A. O. ASKAR și J. S. MUSTAFA insistă, într-un studiu recent, asupra existenței spasmelor coronariene în hipomagneziemie, datorită reducerii stimulării receptorilor beta.

Hipomagnezemia poate precipita instalarea aritmiilor cardiace, care pot provoca o moarte subită.

Administrarea de magneziu protejează cordul în condiții de stress. Leziunile cardiace provocate de modelele farmacologice ale stressului nu se mai instalează. Efectele deosebite ale magnezioterapiei sînt cunoscute și în angina pectorală (W. H. DAVIS).

M. SPEICH și colaboratorii, studiind valorile magneziului tisular la nivelul ventriculilor (drept și stîng), aortei și în zona necrozată a 20 de cazuri suferind de infarct miocardic, constată diferențe semnificative ale nivelului magneziului în raport cu valorile de referință obținute la o populație normală, indemnă de necroză ischemică. Autorii conchid că deficitul de magneziu este implicat în geneza infarctului miocardic.

J. DURLACH și colaboratorii au studiat peste 100 cazuri de tetanie latentă normocalcemică din punct de vedere clinic, electromiografic, ecografic și biochimic (dozări ionice). Bolnavii cu tetanie au fost comparați cu un grup martor suferind de neuroză, cu simptomatologie analoagă, dar cu absența unor parametri ce definesc tetania. Autorii precizează că prolapsul de valvă mitrală idiopatic apare cu o frecvență mult mai mare în tetania latentă, decît la martori. Boala lui Barlow apare astfel ca o eventualitate evolutivă a tetaniei, de la o dereglare funcțională prin deficitul cronic neglijat de magneziu, ajungîndu-se la o suferință organică. LUCCIONI R. și colaboratorii aduc date deosebit de utile în precizarea relației dintre prolapsul valvular mitral și spasmofilia prin deficit magnezic. Frecvența asociației spasmofiliei cu prolapsul de valvă mitrală este demonstrată pornind de la două populații diferite. Din 35 de subiecți suferind de spasmofilie, prolapsul de valvă mitrală este afirmat la un număr de 25. La 104 bolnavi cu prolaps de valvă mitrală, se constată spasmofilie la 76,8% din cazuri. Simptomele observate la cele 75 de cazuri sînt următoarele: dureri precordiale atipice, dispnee de efort sau necaracteristică, palpitații, lipotimii și vertij, sincope, crampe și furnicături, astenie și anxietate. Studiul clinic amănunțit a permis autorilor să mai descrie la cazurile suferind de prolaps

Scanned with OKEN Scanner

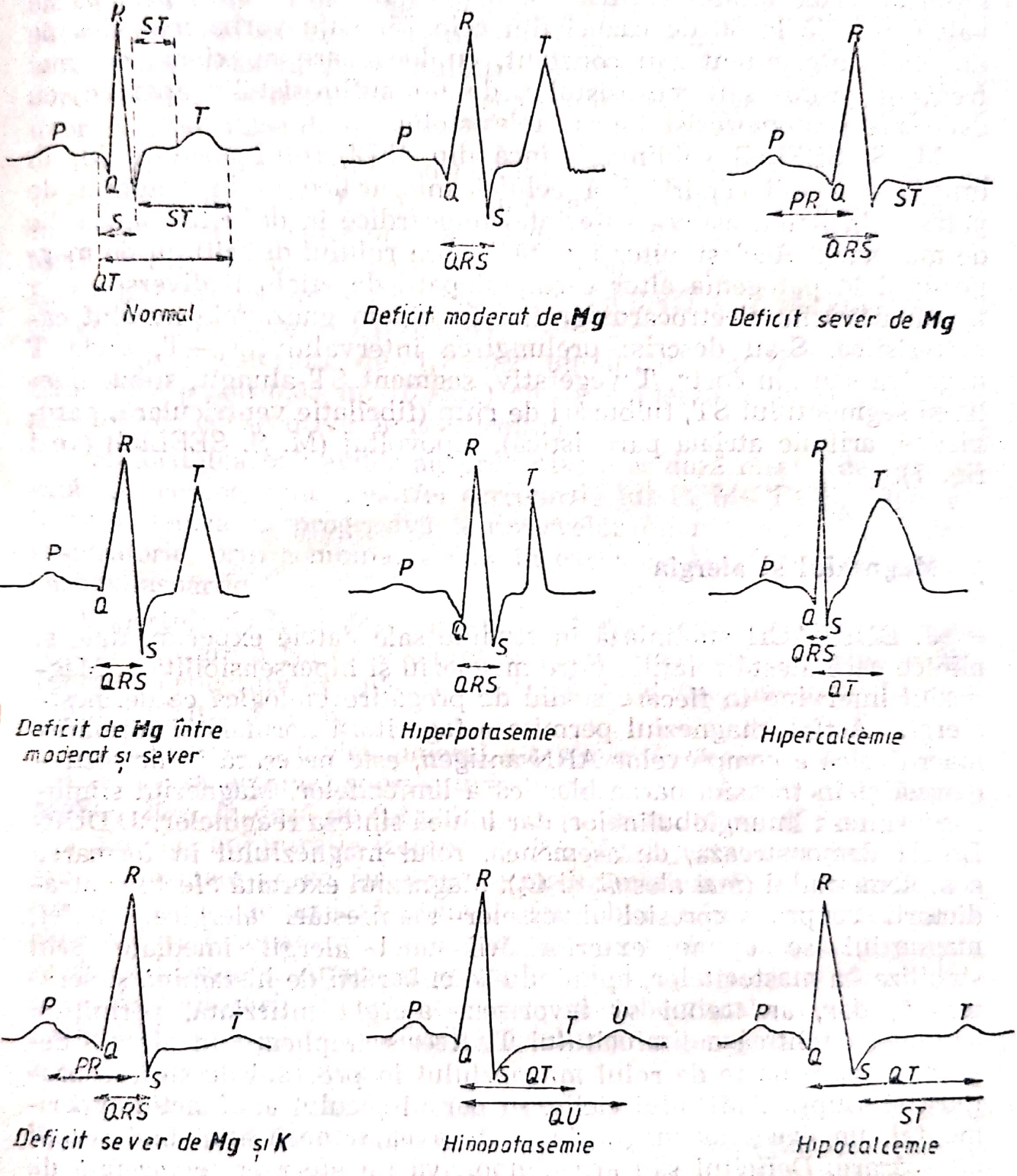


Fig. 7. Modificări ECG în deficitul de magneziu după M. Seelig, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

de valvă mitrală următoarele: crize de tetanie sau spasme viscerale, tulburări psihice, cefalee, parestezii, tulburări vasomotorii ale extremităților. Auscultația cardiacă a fost în favoarea unui prolaps de valvă mitrală la 66 de cazuri din cele 75. Este vorba mai ales de un click intermitent sau constant, cu localizare apexiană, cel mai frecvent proto- sau mezosistolic, de un suflu sistolic apexian, cu deosebire protomezosistolic sau telesistolic.

M. S. SEELIG subliniază, încă din 1972, rolul magneziului în integritatea mitocondrială a celulei miocardice și în detenția de potasiu, insistînd asupra suferinței miocardice în deficitul miocardic de magneziu. Același autor insistă asupra rolului deficitului de magneziu și în patogenia altor cardiomiopatii de etiologii diverse.

Modificările electrocardiografice în hipomagneziemie nu sînt caracteristice. S-au descris: prelungirea intervalului Q—T, unda T negativă sau „în cort", T vegetativ, segment ST alungit, subdenivelarea segmentului ST, tulburări de ritm (fibrilație ventriculară, paroxistică, aritmie atrială paroxistică), hipovoltaj (M. S. SEELIG) (vezi fig. 7).

Magneziul și alergia

J. DURLACH subliniază în studiile sale datele experimentale și clinice care atestă relațiile între magneziu și hipersensibilitate. Magneziul intervine în fiecare stadiu de pregătire biologică ce definește alergia. Astfel, magneziul permite o fagocitoză normală și formarea macrofagică a complexelor ARN-antigen, este necesară în limfocitogeneză și în transformarea blastică a limfocitelor. Magneziul stimulează sinteza imunglobulinelor, dar inhibă sinteza reaginelor. J. DURLACH demonstrează, de asemenea, rolul magneziului în formarea complementului (mai ales C_2 și C_4). Magneziul exercită efecte contradictorii asupra expresiei diverselor manifestări alergice. Astfel, magneziul se opune exteriorizării unei alergii imediate prin stabilizarea mastocitelor, opunîndu-se eliberării de histamină și serotonină, dar, ar trebui să favorizeze alergia întîrziată, permițînd acțiunea citolitică a limfocitului T. Aceste implicații în alergie depind în mare parte de rolul magneziului în procesul de sinteză proteică și asupra AMP-ului ciclic. În cursul șocului anafilactic experimental, un exces de magneziu poate avea semnificația unei reacții de apărare. Deficitul său are dimpotrivă un efect protector față de encefalomielita experimentală, determinînd o imunodepresie celulară. Cercetările lui H. J. HOLDMEIER, H. BATTIFORA, V. N. GOMOVA, P. BOIS, G. JASMIN și J. DURLACH arată că, în astmul

Scanned with OKEN Scanner

bronșic, deficitul de magneziu poate constitui o verigă importantă prin implicațiile sale în imunologie, prin disfuncția cortico-subcorticală caracteristică hipomagneziemiei, prin accentuarea tonusului vagal și creșterea nivelului acetilcolinei (din cauza scăderii activității acetilcolinesterazei), prin inhibiția enzimatică a receptorilor beta-adrenergici și prin fragilitatea membranei mastocitare cu eliberarea unor cantități mari de histamină.

Avînd la bază aceste considerente s-a luat în studiu un lot de 38 copii în vrîrstă de 7 luni—14 ani, care prezentau un astm bronșic cu insuficiență respiratorie acută (OCTAVIA MĂRGINEANU, N. MIU, 1976). Magneziul seric și eritrocitar s-a dovedit scăzut fiind $1{,}38 \pm 0{,}34$ mEq/l cel seric (normal $2{,}17 \pm 0{,}42$) și $2{,}88 \pm 0{,}77$ mEq/l cel eritrocitar (normal $4{,}19 \pm 1{,}07$).

Acetilcolinesteraza de $1{,}7 \pm 0{,}2$ µmoli/0,05 ml/10'/25° (martor $2{,}10 \pm 0{,}23$ µmoli/0,05 ml/10'/25°) atestă scăderea activității sale, cu acumularea consecutivă de acetilcolină.

Majoritatea bolnavilor au prezentat o acidoză mixtă, decompensată sau compensată. Dealtfel cercetările lui P. MICHON, 1960, relatează epuizarea progresivă a rezervelor de magneziu în acidoza respiratorie, prin combinarea CO_2 în exces cu Mg, formîndu-se acid carboxilaspartic.

Raportul Na/K a fost crescut la 38% dintre bolnavi printr-o ușoară ridicare a Na cu scăderea semnificativă a K, sugerînd o disfuncție corticosuprarenală cu reacție hiperaldosteronemică, în condițiile deficitului de Mg.

În fața acestui tablou umoral s-a recurs la terapia cu Mg., pentru dubla sa acțiune, substitutivă și patogenetică, administrîndu-se $MgSO_4$ 20% în doză de 0,4 ml/kg/24 h, diluat în soluție de glucoză 5% pînă la concentrația izotonă de 4% Mg, injectat lent, intravenos, sau, în formele grave, în perfuzie medicamentoasă. În prealabil s-a corectat starea de acidoză. Primul efect obținut în majoritatea cazurilor a fost îndepărtarea componentei vagotonice pînă la dispariția spasmului bronșic. Ameliorarea tabloului clinic apreciem că se datorește reechilibrării funcției corticale și subcorticale, cu atenuarea anxietății, agitației și irascibilității, elemente ce agravează paroxismul de dispnee expiratorie.

După scoaterea bolnavilor din criză, s-a administrat în continuare Mg per os sub forma unei săruri ușor absorbabile (gluconat, glutamat, lactat sau citrat) cîte 5—8 mg Mg^{++}/kg/zi, pe o perioadă de 3 săptămîni sau 3 luni după gravitatea cazului. Urmărind periodic copiii tratați timp de 3 ani , s-au înregistrat recidive doar în 5 cazuri, față de 15 recidive la lotul martor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul deficitelor magneziene

Este aplicat indiferent de cauza ce a determinat hipomagneziemia, cel puțin inițial, sub aceeași formă, doza fiind stabilită însă după intensitatea manifestărilor clinice, urmînd ca, ulterior, după răspunsul la tratament, să se stabilească pe mai departe calea de administrare, preparatul și durata terapiei cu magneziu.

La cazurile la care manifestările clinice induse de deficitul magnezic sînt brutale, necesitînd un tratament rapid, se recurge la administrarea intravenoasă lentă de magneziu, pînă cînd manifestările severe cedează sau diminuă ca intensitate, continuîndu-se apoi cu un preparat de magneziu administrat per oral. În cazurile mai puțin grave, se începe cu terapie per orală cu magneziu. Tratamentul cu magneziu trebuie să se facă deseori diferențiat, după cum este vorba de o formă primară sau secundară de pierdere de magneziu (J. P. MAURAT, J. DURLACH, J. L. CADDELL, D. R. GODDARD, J. P. FOURNET, D. ATLAN, H. REGIS).

Prin simpla creștere a ratiei zilnice de magneziu se poate ajunge la succes terapeutic în cîteva săptămîni sau luni, dacă la cazurile supuse tratamentului nu există perturbări ale mecanismelor ce permit intrarea și menținerea magneziului în celule.

La adult, aportul uzual cotidian în stările de carență magnezică este de 5 mg Mg^{++}/kg corp/zi, sub forma unor săruri ușor absorbabile. La copil, se recomandă ca doza să fie mai ridicată, pînă la 8—10 mg Mg^{++}/kg corp/zi.

Sărurile cele mai utilizate în tratamentul deficitului de magneziu sînt clorura, aspartatul, glutamatul, citratul, propionatul, lactatul, levulinatul, nicotinatul, gluconatul de magneziu. Preferința unor autori (J. P. MAURAT. J. DURLACH) este pentru lactatul de magneziu, deoarece această sare se absoarbe mai ușor și este bine tolerată. Practic, la adult, se consideră ca posologie utilă doza de 1 g lactat de magneziu, de 3 ori pe zi. Utilizarea dozelor mari inițial (peste 4,5 g/zi, sare de magneziu) nu ameliorează, după majoritatea autorilor, rezultatele. Dozele mici, denumite „de întreținere" (1,50 g/zi) sînt insuficiente. Tratamentul trebuie indicat în doza uzuală mijlocie, pînă la vindecare clinică și biochimică. La copil, de la caz la caz, după intensitatea manifestărilor clinice, comportamentul magneziemiei și toleranța la medicament, magnezioterapia se aplică în doze diferențiate. Judicios aplicată, terapia cu magneziu duce la ameliorare clinică netă, ceea ce constituie și testul terapeutic în favoarea diagnosticului.

În timpul tratamentului cu magneziu pentru corectarea deficitului este necesar să se evite în ratia alimentară factorii inhibanți ai absorbției intestinale a magneziului, cum ar fi excesul de calciu,

Scanned with OKEN Scanner

fosfații, acizii grași, acidul fitic, oxalații, derivații amoniacali, evitîndu-se astfel o carență „condiționată".

La cazurile cu depleție de Mg, se recurge la administrarea magneziului conform celor precizate anterior, asociindu-se însă așa-numiții *magneziu-fixatori*. Insulina, în asociație cu substrat — glucoza, a fost preconizată pentru mărirea posibilității de penetrare a magneziului în celulă (P. MICHON). Trebuie amintit însă că insulina este dificil tolerată în sindromul de hiperexcitabilitate neuromusculară, deoarece o ușoară supradozare a acesteia poate induce hipoglicemie, cauză majoră de suferință cerebrală, pînă la convulsii grave. Vitamina B_6 este utilă mai ales în cazurile cu deficit celular de magneziu, aceasta fiind socotită un adevărat magneziu-fixator celular. Vitamina D se poate folosi în deficitul de magneziu doar în doze mici, deoarece dozele mari cresc magnezuria. Vitamina E asociată în tratamentul deficitului de magneziu determină o penetrare mai ușoară a acestuia în celulă.

Administrarea parenterală a magneziului se folosește în cazurile de urgență. Se poate folosi calea intramusculară (dureroasă!) sau intravenoasă (injecție lentă sau în perfuzie). Se folosește o soluție izotonică de magneziu, în doză de 2—4 mg/kg corp/zi, administrată lent pentru evitarea congestiei periferice exprimate, a senzației neplăcute de „căldură", a hipotensiunii arteriale.

Formele secundare ale deficitului în Mg necesită în primul rînd un tratament specific, etiologic. De cele mai multe ori însă, este necesar să se introducă în schema terapeutică și magneziu, mai cu seamă din punct de vedere profilactic, existînd altfel pericolul începerii tardive a tratamentului de corectare a deficitului de magneziu cu exteriorizarea și agravarea semnelor clinice ce definesc carența în magneziu.

Insuficiența renală acută, dar mai cu seamă cea cronică, în stadiul oligo-anuric, constituie singura contraindicație a administrării magneziului, aceasta fiind o cauză majoră a retenției de magneziu (M. FLORKIN).

Literatura de specialitate precizează că, în afara datelor amintite, nu există alte contraindicații. Cu toate acestea, sînt situații cînd tratamentul cu magneziu trebuie să se facă cu multă prudență, îndeosebi atunci cînd deficitul de magneziu se asociază altor afecțiuni.

- O infecție urinară asociată cu fosfaturie necesită în primul rînd un tratament antiinfecțios corect, pentru a nu se ajunge la formarea de săruri fosfato-magneziene;
- Coexistența unei miastenii necesită un dozaj foarte precis, deoarece orice exces de magneziu poate constitui un pericol în cazul administrării concomitente a calciului sau prostigminei.

Scanned with OKEN Scanner

RETENȚIA DE MAGNEZIU

În afara patologiei renale nu se cunoaşte nici un sindrom de retenție a magneziului, decît în cazul magnezioterapiei parenterale excesive (FLORKIN, DURLACH, MAURAT). Nivelul magneziului poate să depăşească în aceste cazuri valorile normale şi să atingă concentrații superioare la 3 mEq/l. Niveluri mai ridicate, pînă la 10 mEq/l sau chiar mai mult, au fost, de asemenea, semnalate. Simptomatologia traduce proprietățile sedative farmacodinamice ale magneziului, dar nu apare clinic decît la un nivel de 5 ori mai mare a magneziemiei față de valoarea normală. În aceste cazuri, apare somnolență, hipotensiune arterială, depresie a reflexelor osteotendinoase, bradicardie şi modificări nespecifice ale electrocardiogramei (alungirea intervalului PR, diminuarea moderată şi progresivă a frecvenței cardiace, chiar bloc atrio-ventricular). La o supraîncărcare mare (mărire a valorii magneziemiei de 10—15 ori față de normal) apare o depresie a centrului respirator, comă şi sincopă cardiacă (W. FLEISHER, R. PARLIER).

În nefropatii, cînd numărul de nefroni distruşi creşte, reducerea filtratului glomerular face insuficientă excreția de magneziu şi determină instalarea hipermagneziemiei (W. O. SMITH, L. P. ELLIEL). Creşterile magneziului seric sînt încă nesemnificative cînd numărul de nefroni funcționali nu este sub 25%. Cînd masa de nefroni funcționali scade sub 10%, valoarea magneziemiei serice poate atinge 8—10 mEq/l. Creşterea nivelului magneziului seric se observă şi în insuficiența renală acută, situație în care însă nu sînt depăşite concentrații mai mari de 5—6 mEq/l.

Prezența constantă a hipermagneziemiei la bolnavii uremici a făcut să se atribuie hipermagneziemiei o serie din simptomele clinice ale uremiei, simptome a căror mecanisme fiziopatologice erau insuficient înțelese pînă nu demult şi anume: stupoarea, starea de letargie, pierderea reflexelor, deprimarea respirației şi comă. Interesant este faptul că aceste simptome dispar după dializă extrarenală la uremici, cînd magneziemia scade, chiar dacă modificările celorlalți electroliți nu sînt importante (J. HAMBURGER). Această corelație între creşterea magneziemiei şi unele simptome ale uremiei au determinat o aplicație practică terapeutică şi anume contraindicarea administrării sărurilor de magneziu în insuficiența renală acută şi cronică, aceasta fiind o măsură profilactică. Curativ, în cazurile grave se vor practica procedee de epurație extrarenală, iar în formele mai puțin severe se indică administrarea unei perfuzii care să conțină săruri de calciu, aceasta ameliorînd semnele intoxicației cu magneziu.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRUL

GENERALITĂȚI

Cuprul (Cu) este, după fier, oligoelementul cel mai bine cunoscut, fiind semnalată, încă cu mai bine de un jumătate de secol în urmă, posibilitatea apariției carenței de cupru în patologia animală (HART, E.B și colab., 1928). Investigațiile au fost curînd abandonate fiind considerate nesemnificative.

În 1953, apar studiile la om inițiate de către ZAIRUKZOGLU SKLAVONN. Numeroase cercetări abordează în continuare studiul cuprului mai cu seamă la animale și mai puțin la om.

Încă în 1938, KEILIN și MANN descoperă la animale (bovine, oaie, cal) în eritrocite, prezența hemocupreinei, compus cuproproteic, relevîndu-se că majoritatea acestor complexe au rol oxidativ. Cu intră de asemenea în compoziția unor cuproenzime. Este un element esențial pentru ființele vii cu rol important în hematopoieză, sinteza porfirinei și în numeroasele procese metabolice.

S-au descris la om boli genetice care interesează metabolismul cuprului (boala Wilson și mai recent boala lui Menkes).

În organismul uman, *cantitatea totală* de cupru este relativ modestă, variind între 100—150 mg, găsindu-se în toate țesuturile în concentrații foarte diferite. Mai mare în ficat, creier, inimă, rinichi și păr, medii în plămîn, splină și mai scăzut în glandele endocrine, oase și mușchi.

Principalul depozit de cupru în organism se găsește în ficat. La nou-născut, concentrația în hepatocite este de 1 1/2 ori mai mare decît la adult, iar la făt de 10 ori mai mare (WIDDOWSON, E. M. și colab., 1972). Probabil această cantitate crescută în ficat reprezintă o rezervă importantă și împiedică apariția unei carențe în perioada imediat postnatală (UNDERWOOD, 1977).

Ca și zincul, cuprul se găsește în concentrație relativ importantă în țesuturile oculare, mai cu seamă în partea pigmentată a acestora. De asemenea, s-a încercat de către unii autori să se facă o corelație între concentrația Cu în păr (17,6—54,5 ppm valori normale) și statusul său în organism, acordîndu-i-se valoare diagnostică. Se pare însă că deși carența s-ar traduce prin concentrații mai reduse în păr, totuși nu i se poate acorda o interpretare cu totul semni-

Scanned with OKEN Scanner

ficativă, mai cu seamă la animale, la care s-au găsit diferențe de concentrație în funcție de pigmentarea părului.

Distribuția cuprului în diferite țesuturi variază de la specie la specie și adesea chiar de la individ la individ, fiind în funcție de o seamă de factori exo- sau endogeni: aportul alimentar, vîrstă, prezența antagoniștilor, determinism genetic, stare de gestație, diferite îmbolnăviri.

S-ar părea că *ficatul* este organul care reprezintă mai fidel concentrația Cu în organism, ceea ce determină pe unii autori să acorde importanță mai mare dozării Cu hepatic decît altor procedee pentru evaluarea stării de carență, suficiență sau intoxicație. Depozitat preponderent în celulele parenchimatoase, el poate apărea în cantitate mai mare și în celulele Kupffer în caz de intoxicație. Distribuirea sa subcelulară este în nuclei, mitocondrii și lizozomi mai ales la nou-născuți care au o capacitate redusă de mobilizare, pentru ca la adult cu o putere mai mare de mobilizare să prevaleze în citoplasmă. Excesul de Cu determină tumefierea mitocondriilor și din alte organe (miocard, enterocit) nu numai în ficat (BREMMERI, 1978). Principala formă sub care se găsește este o metaloproteină, hepatocupreina, cu proprietăți superoxiddismutazice. O altă formă sub care cuprul se întîlnește alături de zinc în ficat este proteina majoră, metalotioneina.

PORTER, în 1962, izolează în ficatul nou-născuților o cuproproteină insolubilă cu un conținut de 4% Cu și 25% cistină, localizată în mitocondrii, mitocondrocupreina hepatică. Aceasta, la fel cu feritina pentru Fe, ar avea rolul de stocare și de detoxifiere a organismului. Dispare în primele săptămîni de viață, dar poate apărea la adult în boala Wilson ca și polimer al unei metalotionine.

Concentrația hepatică de Cu variază, fiind mai mare, după cum s-a văzut, la nou-născut, scade în carența alimentară sau crește în excesul de Cu alimentar. Scade, de asemenea, cu 30%, în ultimele luni de sarcină probabil prin transferul transplacentar al Cu liber. În urma absorbției intestinale, captarea hepatică poate fi redusă de către antagoniști (Mo, Fe, Zn, Ca, Cd, Ag, Hg, Pb, Mn, sulfați).

Concentrații excesive de Cu se întîlnesc în anumite stări patologice: anemia cu celule falciforme, ciroza și atrofia galbenă hepatică, TBC, carcinom, anemii cronice și mai ales în boala Wilson. Mecanismul retenției nu este cunoscut, cu excepția bolii Wilson.

În *sînge*, Cu se găsește în cea mai mare parte sub formă de complexe cuproproteice. Forma ionică, reprezentînd o fracțiune extrem de mică, nu poate exista decît în stomac, unde pH-ul ridicat permite menținerea lui în această formă. Ca și cuproproteină, aproximativ 90—93% este puternic legat sub formă de ceruloplasmină, iar

Scanned with OKEN Scanner

circa 7%, slab legat de albumină și aminoacizi. Cuprul ceruloplasminic se fixează de albumină în special pe grupările imidazol și mai slab pe cele carboxilice, legătura depinzînd de pH și de prezența sau absența ionilor competitivi. Acesta este cuprul labil, fiind cel mai important din punct de vedere metabolic. Reacționează direct cu dietilditiocarbamatul, pentru a da o coloratie galbenă. Se găsește în cantitate de 20 µg la 100 ml ser sau plasmă.

Ceruloplasmina sau proteina albastră este o glicometaloproteină ce migrează electroforetic cu alfa$_2$ globulina și conține 8 atomi de Cu pe lîngă glucide formate de hexoze, glucozamine și acid sialic. Sinteza ceruloplasminei are loc în ficat. Ea este inhibată de antagoniștii cunoscuți ai cuprului. Această cuproproteină posedă o activitate oxidazică față de numeroase substraturi: noradrenalina, serotonina, diverși polifenoli și poliamine, mai ales parafenilendiamina care, pe aceste considerente, este utilizată pentru dozarea activității oxidazice, deci practic pentru dozarea ceruloplasminei.

Nu se cunoaște complet funcția sa fiziologică. Se pare că ceruloplasmina ar interveni în transferul secundar al Cu de la țesuturile extrahepatice către ficat și ar asigura excreția metalului prin bilă. Suplimentarea unei alimentații sărace în Fe cu metionină ar duce la creștera ceruloplasminei în ser (LANDES, D. R., 1972). Datorită stabilității sale puternice și corelației pozitive între concentrația sa plasmatică și cea a cuprului, se sugerează dozarea ceruloplasminei pentru aprecierea statusului Cu în organism.

Valorile normale ale ceruloplasminei variază de la autor la autor datorită unităților diferite de exprimare. GHUGH și colab. (1973) dau valori de 0,14—0,38 unități OD/100 ml. P. KAMONN (1971), utilizînd pentru dozarea serică a ceruloplasminei măsurarea activității oxidazice, apreciază ca normale valorile de 36,0 ± 5,6 ng/100 ml ser de om.

Cu ceruloplasminic este determinat prin diferența între Cu total și cel labil. Cel total este determinat prin colorimetrie după

	Cu labil	Cu ceruloplasminic	Cu total
NORMAL	20	100	120
BOALA WILSON	40	20	60
NEFROZĂ LIPOIDICĂ	10	50	60

Fig. 8. Cuprul seric și fracțiunile sale în µg/100 ml ser, după P. Kamonn, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

ce a fost detaşat de proteină cu acizi tari. Atît Cu total cît şi cel labil pot fi dozaţi prin tehnicile fizice de absorbţie atomică, înainte şi după precipitarea ceruloplasminei prin sulfatul de amoniu.

Concentraţia ceruloplasminei scade în carenţa de cupru. De asemenea, o diminuare se întîlneşte şi în boala lui Wilson. Ea se poate reface sub administrarea oestrogenilor. Chelatorii BAL, EDTA, DDC şi cu deosebire penicilamina sînt antagonişti ai ceruloplasminei, posibil prin mobilizarea atomilor de Cu (GHERGARIU, S., 1980).

Funcţia principală a ceruloplasminei este cea de stocaj. Mai deţine activitate oxidazică faţă de Fe_2 şi numeroase amine aromatice şi fenol. Prin activitatea sa feroxidazică, ceruloplasmina prezintă o verigă de legătură între metabolismul fierului şi cuprului. Mobilizează Fe din hepatocite în plasmă şi poate perturba echilibrul aminelor biogene prin acţiunea oxidazică asupra epinefrinei şi a serotoninelor. După administrarea Cu la animalele carenţate, ceruloplasmina creşte intens, implicit activitatea feroxidazică, determinînd astfel creşterea rapidă a sideremiei (PLANAS, J. F., 1973, ROCSER, H. P., 1970).

Studiind comportarea ceruloplasminei, N. MIU şi colab. (1979), la 23 de sugari şi copii mici cu anemie nutriţională, găsesc la mai mult de jumătate, ceruloplasmina mult scăzută faţă de normal, evoluînd paralel cu scăderea sideremiei şi transferinemiei, ceea ce atestă implicarea sa în metabolismul fierului.

Studiile recente ale lui BERTONI şi GALMIBERTI (1976) arată un paralelism între nivelul ceruloplasminei plasmatice şi activitatea histaminazică, ceea ce întăreşte ipoteza că ceruloplasmina ar avea activitate histaminolitică.

O altă cuproproteină izolată din hematii este *eritrocupreina* provenită din măduva osoasă în timpul formării normoblaştilor. Este o $alfa_2$ globulină cu 2 atomi de Cu în moleculă, conţinînd 0,3% cupru. Cuprului eritrocitar îi revine un rol important în menţinerea unei eritropoieze normale. O carenţă provoacă apariţia unei anemii, care se apropie de anemia feriprivă prin diminuarea duratei de viaţă a hematiilor. Radioizotopul administrat per os sau intravenos pătrunde în hematie şi se regăseşte sub două forme: forma stabilă nedifuzibilă, avînd funcţie superoxiddismutazică, fixează 60% din Cu eritrocitar. Încorporarea Cu în pool-ul stabil este lentă şi unidirecţională, metalul fiind puternic şi stabil legat de proteină, eritrocupreina. Forma labilă difuzibilă, neeritrocupreinică, slab legată de albumină, deţine doar 40% din cuprul eritrocitar şi este sursa normală de Cu eritrocitar. Pool-ul difuzibil suferă *in vivo* ca şi *in vitro* mişcări bidirecţionale, o incorporare rapidă fiind urmată de

Scanned with OKEN Scanner

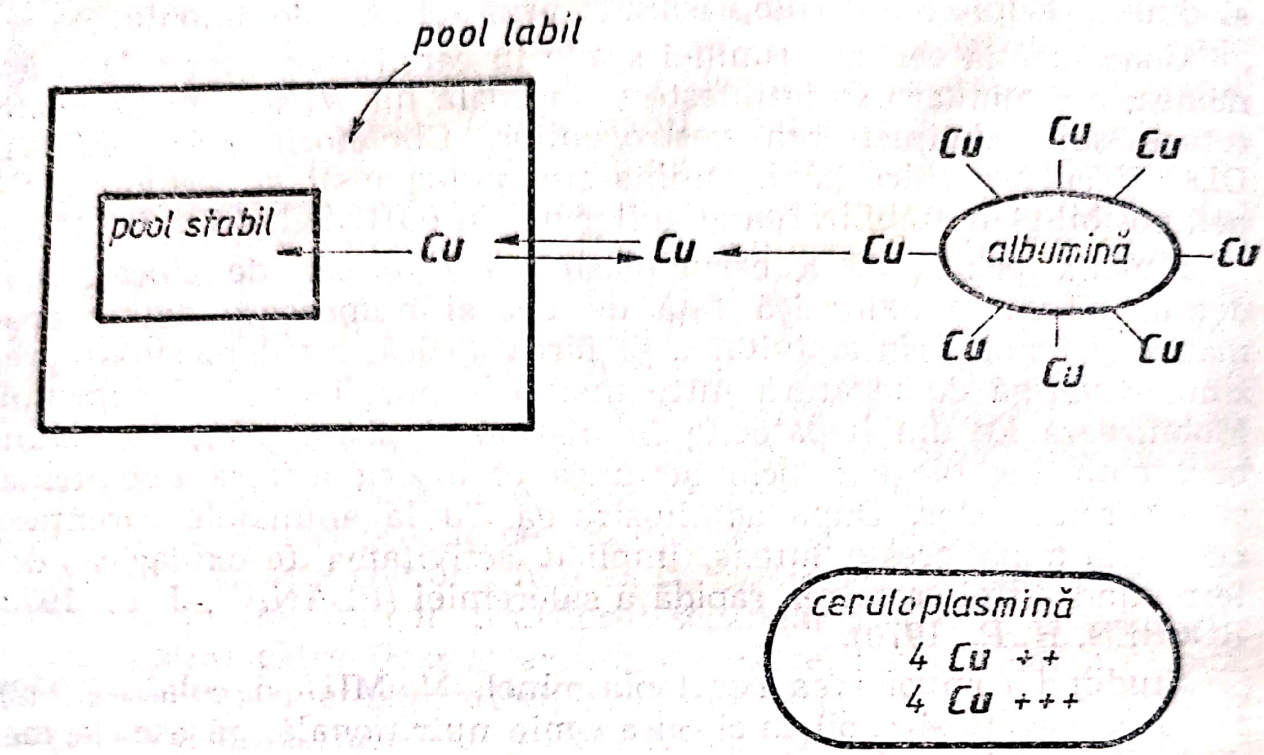


Fig. 9. **Compartimentarea cuprului eritrocitar, după P. Kamonn, 1971.**

o ieșire rapidă, aceste transporturi fiind facilitate de către aminoacizii liberi, în mod esențial histidina.

Concentrația normală a Cu eritrocitar este de 60—70 μg/100 ml de hematii.

O altă formă de cuproproteină este *cerebrocupreina* de culoare verde, se găsește cu precădere în creier, în substanța cenușie.

BREMNER și YOUNG (1976) izolează în ficatul de șobolan și porc o *metalotioneină* cu conținut de cupru. După administrarea de metalotioneină marcată s-a constatat că 40% din Cu-MT se excretă ca metalotionină intactă prin urină, ceea ce pare să dovedească rolul acesteia în homeostazia cuprului.

În afară de aceste cuproproteine, care nu au pentru organism un rol catalitic, altele sînt enzime cu funcții biocatalizatoare deosebit de importante (cuproenzimele sînt în primul rînd oxidaze). *Citocromoxidaza* face parte din lanțul respirator, fiind acceptor terminal de electroni. Carența de Cu scade activitatea enzimei, ceea ce ar

Scanned with OKEN Scanner

putea fi folosit după unii autori (GHERGARIU, S., 1980) ca test de apreciere a deficitului de Cu.

Monoaminoxidaza este o flavoenzimă a cărei activitate este mult redusă în deficitul de Cu. *Aminoxidazele* au o specificitate redusă, ele oxidînd aminele, triptofanul și catecolaminele.

Tirozinaza din citoplasma melanocitelor catalizează oxidarea tirozinei și a melaninei. Carența de cupru scade activitatea tirozinazei care inhibă convertirea tirozinei în melanină, producînd depigmentarea părului.

Xantinoxidaza pe lîngă Cu mai conține Fe și Mo, intervine în metabolismul purinic și favorizează reducerea Fe legat de feritină.

Ascorbaza conține 0,25% Cu, fiind un puternic oxidant al ac. ascorbic.

Uricaza hepatică este o cuproenzimă ce conține 0,005% Cu.

În plasmă, Cu se găsește sub formă nedializabilă, o fracțiune legată de albumină în proporție de 5—10%. Se pare că aceasta este forma primară de transport, după absorbție, legarea Cu de albumină făcîndu-se rapid. (UNDERWOOD, F. J., 1977). Acesta se mai poate întîlni legat de aminoacizi și amine. *Histidina* este aminoacidul cu cea mai mare capacitate de fixare a metalului. Acest complex ar avea rol de transportor al Cu prin membrane.

Concentrațiile normale de Cu în sînge sînt apreciate diferit de către autori. Se acceptă valori între 88—160 µg/100 ml (CHUGH și colab., 1973) cu diferențe genetice de $140 \pm 0{,}80$ µg/100 ml la rasa neagră, și $129 \pm 0{,}95$, la populația „caucaziană" (TAYLOR, M. R., și colab., 1978).

Cupremia este influențată de *vîrstă:* la nou-născut valorile Cu seric sînt mult scăzute, 50—60 µg/100 ml ser, cresc progresiv, ajungînd la copii și adolescenți la 160 µg/100 ml. *Dimorfismul sexual* pare să fie recunoscut și în cazul cupremiei, fiind cu 10% mai mult la femei.

Concentrația Cu plasmatic poate varia în funcție de *aportul alimentar* și de *prezența antagoniștilor,* așa cum s-a mai arătat.

Terapia hormonală cu oestrogeni (estradiol, testosteron, stilbestrol) crește considerabil cupremia. La fel, utilizarea *preparatelor anticoncepționale* măresc mult ceruloplasmina, implicit Cu, pînă a imprima serului o culoare verzuie. Cu seric variază în decursul *sarcinei* crescînd pînă în momentul nașterii, ceruloplasmina atinge frecvent concentrații sanguine de 100 mg/100 ml ser, revenind la normal după 5 săptămîni. Unii autori semnalează variații ciclice ale cupremiei la femei în *timpul ovulației,* cu valori maxime la sfîrșitul fazei de secreție și minime la sfîrșitul fazei de proliferare (DURING, R., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

Cupremia mai poate fi modificată de către diferitele îmbolnăviri. *Creșteri patologice* ale Cu și ale ceruloplasminei se întîlnesc în infecții acute și cronice, afecțiuni ginecologice, leucemii acute, boala Hodgkin, procese neoplazice, hepatite acute, anemie pernicioasă, anemie hemolitică cu celule falciforme, hemocromatoză, hipertiroidism, eczeme generalizate, exanteme medicamentoase, psoriazis, ateroscleroza și infarctul miocardic — cu un maxim în ziua a II-a, ce se menține ridicat mai multe săptămîni — (UNDERWOOD, E. J., 1977, LINSS, G., 1978).

Cupremia scăzută dar cu concentrația Cu eritrocitar normală se întîlnește în boala lui Menkes, boala lui Wilson, ciroze decompensate, enteropatii cu pierderi de proteine și perturbări în sinteza proteinelor, carențe alimentare precum și în sindromul nefrotic. În această ultimă afecțiune, Cu seric total este mult diminuat prin pierderea urinară, iar hipoceruloplasminemia evoluează paralel cu hipoalbuminemia și hipotransferinemia.

Necesarul zilnic pentru adult, stabilit de către U. S. Food Nutritional Board și de către OMS, este de aproximativ 2—4 mg Cu, la adult, și de 0,05 mg/kg, la copil. Necesarul la copii, după UNDERWOOD, E. J. (1977) este, între 3—6 ani, de 1—1,6 mg; între 6—10 ani, de 1,3 mg și de aproximativ 2 mg, la adult. Aceste cantități sînt asigurate de către un regim alimentar normal care aduce zilnic 1—5 mg Cu.

Evaluarea reală a necesităților în Cu devine mai dificilă dacă se au în vedere numeroșii factori care interferează și condiționează metabolismul și deci disponibilitatea oligometalului, limitînd sau dimpotrivă, crescînd valoarea sa biologică. Trebuie luat în considerare și faptul că uneori un aport de Cu care acoperă necesarul pentru hematopoieză nu este întotdeauna suficient pentru a asigura și un spor de creștere normal, motiv pentru care o alimentație suficientă în Cu nu oferă și siguranța unui coeficient de Cu normal pentru organism.

Surse mai bogate în Cu sînt crustaceele, moluștele, peștii, ficatul, creierul, rinichiul, nucile, cu un conținut aproximativ de 20 mg/kg de substanță uscată; în zarzavaturi verzi, circa 40 mg/kg. Mai sărace sînt fructele și cerealele. Rafinarea cerealelor și a zahărului scade mult conținutul în Cu, dealtfel așa cum se întîmplă și cu celelalte oligominerale. Cuprul, variază în ficatul ierbivorelor, în funcție de alimentația animalului, de la 3 mg/kg la 500 mg/kg (UNDERWOOD, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Laptele de mamă conține 100—400 μg de Cu la litru, colostru fiind mai bogat, concentrația metalului scade în timpul lactației. Laptele de vacă este sărac în Cu, ceea ce explică faptul că, rarele cazuri de carență în Cu, s-au observat la sugarii hrăniți artificial.

În ouă, o proporție de 1/3 Cu total se găsește în albuș, spre deosebire de alte oligominerale care sînt prezente numai în gălbenuș.

METABOLISMUL CUPRULUI

Absorbția Cu se face în stomac, dar mai cu seamă în părțile proximale ale intestinului subțire, cu precădere în duoden și jejun. Gradul de absorbție la om este de aproximativ 32% din Cu ingerat prin alimente față de animal la care acest procent este de-abia 10%. Absorbția digestivă a metalului, ca dealtfel și a altor oligoelemente, este condiționată de *concentrația* sa în tractul digestiv, — pînă la o anumită limită creșterea concentrației favorizînd absorbția — precum și de starea de *suficiență* a organismului. Alți factori care intervin în absorbția Cu sînt *pH intestinal*, absorbția fiind avantajată de un pH scăzut în raport cu unul alcalin.

Gradul de absorbție este dependent de *forma chimică* în care se găsește Cu. Cercetări efectuate cu ^{64}Cu au evidențiat un prag maxim de absorbție la 1/2 oră după administrarea orală. Viteza de absorbție poate fi facilitată de L-aminoacizi cu care formează complecși chelați, spre exemplu Cu-(L-leucină)$_2$. Intensitatea absorbției este favorizată și de către acizii organici: complexul Cu-EDTA se absoarbe aproximativ la fel ca și Cu-(L-leucină)$_2$. În ce privește sărurile de Cu se apreciază că cel mai bine se absorb sulfatul, nitratul și clorura de Cu, pe cînd oxidul și carbonatul au o absorbție mai scăzută, eliminîndu-se ca atare în cantități mari. Cercetări mai recente, pe animale, sînt discordante, constatînd diferențe semnificative în ce privește absorbția Cu elementar și a celui legat în complexe sau diferite săruri. De aici se poate presupune că în stomac la pH acid are loc desfacerea complexelor și astfel se face absorbția sub formă de Cu^{2+}, fie sub formă de complex cu aminoacizi (MARCEAU, N., 1970, ZONBECK, G. L., 1975, citați de GHERGARIU, S.).

Prezența în cantități ridicate de *fitați* sau *acid ascorbic* micșorează absorbția Cu. Aceasta mai poate fi influențată de numeroase substanțe care o pot interfera: *calciul* în exces inhibă absorbția Cu prin creșterea pH digestiv. În acest sens, Ca poate fi utilizat pentru prevenirea acumulării patologice a Cu în ficat.

Alt factor care intră în competiție cu Cu este *zincul*. În procesul

Scanned with OKEN Scanner

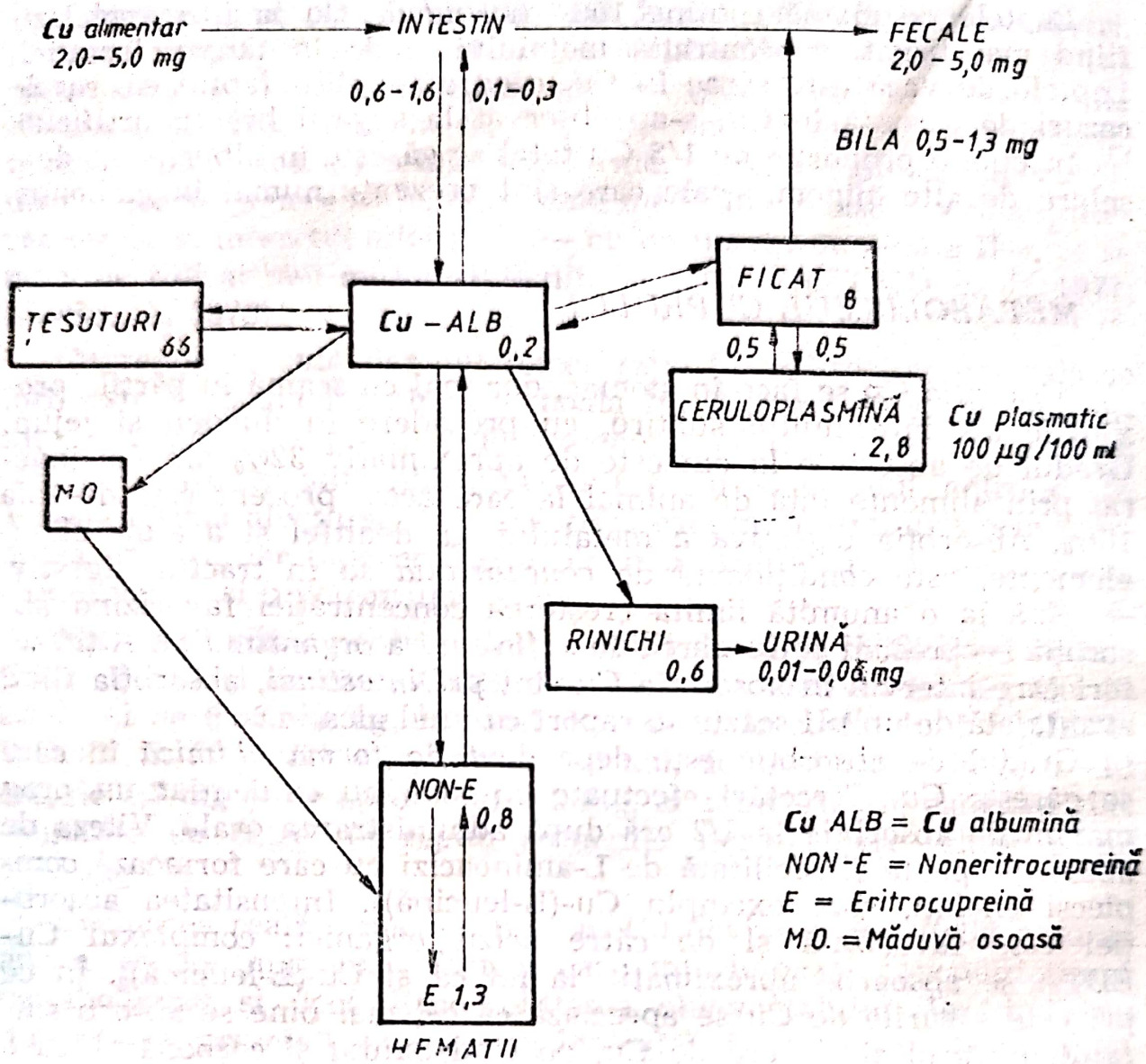


Fig. 10. **Reprezentarea schematică a metabolismului cuprului la om. reprodusă după Grecu I, 1982.**

de absorbție competiția între cei 2 ioni are loc la nivelul aceluiași locus din metaloproteină. Carența de Zn crește absorbția Cu, după cum un aport mărit de Zn scade toxicitatea sa prin depresia citocromoxidazei hepatice.

Interrelațiile biologice ale elementelor sînt bazate pe proprietățile fizico-chimice ale ionilor lor. Acest concept a dus la presupunerea că ionii a căror valențe au o structură similară sînt antagoniști din punct de vedere biologic. Structura electronică a ionului cupros este d^{10}. Această structură nu este unică ionului cupros, o întîlnim și la Zn^{2+}, Cd^{2+} și Hg^{2+}. De aceea ei se dovedesc a fi antagoniști. Zn și Cd scad absorbția Cu și reduc concentrația

sa plasmatică (HILL, Ch., citat de PRASAD, A. S., 1978); *fierul*, prin acțiunea sa competitivă la nivelul absorbției digestive, acționează în același sens ca și metalele de pînă aici; *molibdenul* și *sulfații* inhibă utilizarea Cu de către organism. Modul de acțiune al acestor ioni nu se cunoaște precis, ipotezele sînt variate, dar ceea ce se recunoaște unanim este faptul că, acționînd împreună Mo și sulful reduc disponibilitatea cuprului cu 50%, pe cînd singuri rămîn fără efect (molibdenul), iar sulful inhibă în mai mică măsură.

Același efect negativ asupra absorbției Cu se acordă și *cianurilor* și *tiocianaților*.

Prezența microorganismelor reduce disponibilitatea digestivă a Cu. Această observație este susținută de către cercetările lui DIWDY (1968) după care șobolanul germ-free utilizează mai eficient Cu decît cei convenționali. Este cunoscut faptul că *antibioticele* administrate concomitent cu Cu favorizează absorbția acestuia la purcei (GHERGARIU, S., 1980).

În metabolizarea Cu etapa de *transfer intestinal* de la mucoasă spre seroasă este prea puțin cunoscută. Se acceptă că Cu absorbit este legat slab de albumina serică și distribuit țesuturilor. El poate fi captat și de către eritrocite. Acestea îl fixează în funcție de concentrația sa plasmatică și îl cedează printr-un mecanism simplu de difuziune (SMITH, B. S. W., 1973). Cea mai mare parte din Cu ingerat 80% este vehiculat de către albumine, ajunge în ficat unde se face incorporarea sa în metaloproteine și metaloenzime, ficatul fiind organul cu rol central în metabolismul Cu. În timp, cantitatea de Cu hepatocitar scade lent prin trecerea sa în sînge și excreția sa biliară. Cu seric fiind puternic legat, nedisociabil într-o proporție de 90—95% în ceruloplasmina sintetizată de către hepatocite. Ceruloplasmina nu este ca și siderofilina pentru fier, o proteină de transport. Cu este incorporat în molecula sa (7—8 atomi de metal) sub o formă fixă. Nu este eliberat decît prin distrugerea proteinei. O mică parte este slab legată, ușor disociabilă în albuminele serice și aminoacizi. În sînge, cuprul ionic se găsește într-o proporție neglijabilă. Cuprul legat de proteine este fracțiunea destinată transportului, iar cel legat de aminoacizi, mișcărilor prin membrană. Astfel, izotopul radioactiv administrat parenteral se ditribuie rapid și preponderent în ficat. În homeostazia Cu, acest organ are rol de depozitare, de sinteză a ceruloplasminei și de preparare a metalului pentru excreția biliară.

Retenția și distribuția tisulară a metalului este influențată de calea de administrare și de combinația chimică. Din sulfatul de Cu, oligometalul este reținut în cantitate mai mare decît din oxid sau cuprul elementar.

Scanned with OKEN Scanner

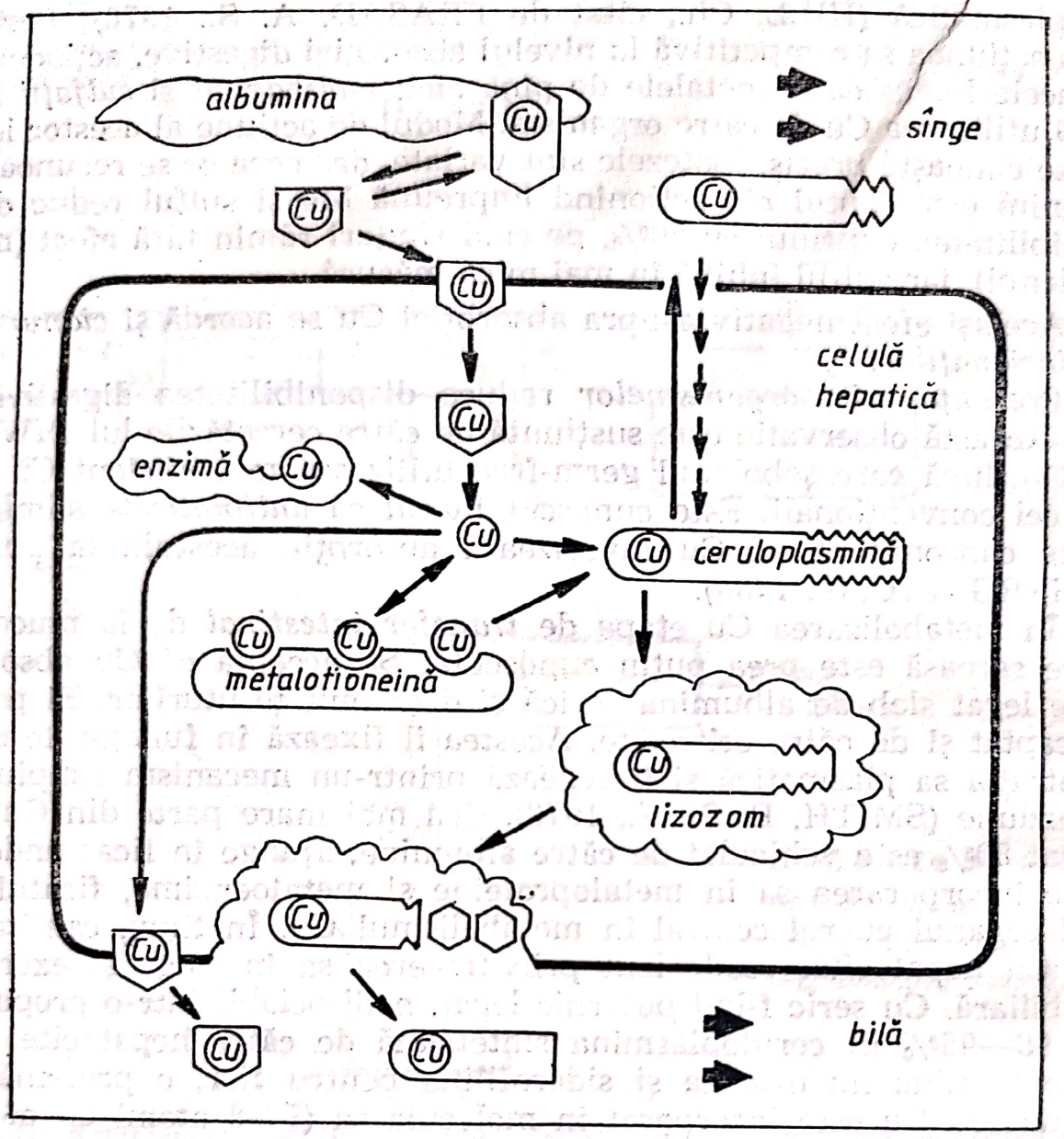


Fig. 11. Rolul ficatului în metabolismul cuprului, după A. Favier şi colab., 1980.

Cantitatea de Cu din hrană este absorbită în funcţie de gradul de saturare tisulară. Retenţia este mai mare în carenţă decît în suficienţă. Ea mai variază şi cu vîrsta, fiind mai ridicată la nou-născuţi decît la 21 zile de la naştere (experiment pe animal, IWANSKA, S. T., citat de GHERGARIU, S.).

În intoxicaţia cu Cu creşte mult concentraţia sa în ficat, pentru ca în carenţă să scadă.

Cuprul trece bariera placentară: cupremia la mamă este de 275 µg/100 ml, în timp ce în cordonul ombilical, ea este doar de 58 µg/100 ml.

Excreția metalului se face în cea mai mare parte pe cale digestivă: 80% prin bilă și 16% prin materiile fecale (o mare parte din Cu prezent în materiile fecale este constituită din partea neresorbită din intestin). Se recunoaște existența unui ciclu enterohepatic al metalului (CORDANO, 1974).

Eliminarea urinară de 4—5 μg/zi, maximum 60 μg/zi, crește în obstrucția căilor biliare, ajungînd pînă la 1500 μg/zi. Forma de eliminare pare să fie Cu plasmatic liber. În schimb, cupruria crescută din nefroze este constituită cu precădere din complexe cuproproteice (UNDERWOOD, F. J., 1977). În criza hemolitică din intoxicația cu Cu, GHERGARIU, S. găsește, la oi, o cuprurie ridicată, care precede chiar hemoliza, fapt ce îi conferă o semnificație diagnostică.

În salivă se întîlnesc doar urme de Cu, acesta putînd fi reabsorbit în intestin sau eliminat. Cantități neglijabile pot fi excretate și prin transpirație, prin ciclul menstrual, ca și prin lapte (aproximativ 0,4 mg/zi).

Homeostazia cuprului este controlată de mecanisme încă insuficient cunoscute. Un prim mecanism homeostatic este reprezentat de către absorbție. Cercetări recente au demonstrat că un status ridicat al Cu limitează absorția intestinală sau cel puțin a transferului din eritrocite spre circulație. Un alt factor protector este reprezentat se pare de către metalotioneina existentă în peretele intestinal.

Un rol important în protejarea organismului împotriva excesului de Cu revine stocării tisulare, în special din ficat. La nou-născut Cu este stocat în ficat sub formă de mitocondrocupreină, care treptat diminuă în 3 luni, pînă la dispariție, sintetizîndu-se, în schimb, ceruloplasmina. O altă formă importantă de reținere a Cu (60%), la nivelul citosolului hepatocitelor, este cea sub formă de complex cu aminoacizii. Fixarea Cu de către alte țesuturi este infimă, cunoscîndu-se faptul că creierul și chiar rinichiul sînt foarte sensibili la concentrații crescute de Cu. Stocarea hepatică a Cu are anumite limite. Depășirea pragului de saturare a organismului poate declanșa criza hemolitică, variabilă după specie.

Un alt factor de reglare a homeostaziei cuprului este excreția biliară, mai puțin cea urinară sau prin alte umori (lapte, sudoare, salivă). Cu biliar este legat în cea mai mare parte de macromolecule, ceea ce împiedică într-o oarecare măsură reabsorbția sa. Ca și sinteza ceruloplasminei și excreția biliară a Cu este reglată de către suprarenală (EWANS, G. W., 1973). Corticosteroizii, prin modificarea filtrării glomerulare, influențează excreția, de asemenea chelanții măresc excreția urinară de Cu. Hipercupruria patologică se întîlnește în boala lui Wilson.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul intermediar al cuprului interferează cu o serie de alte elemente.

Relații reciproce importante se întîlnesc între *Cu și Fe* în procesul de hematopoieză în special în hemoglobinogeneză. Deficitul de Cu crește depunerea de Fe în ficat și invers. Administrarea de Cu în asemenea situații duce la mobilizarea Fe hepatic și la creșterea concentrației sale plasmatice.

Intercondiționarea *Zn—Cu* este mai evidentă în stări patologice, concentrația plasmatică a celor doi ioni evoluînd discordant. Cercetările lui VERSIECK, C. (1976), efectuate în metastazele hepatice la om, au evidențiat o cupremie semnificativ crescută, față de o zincheмie scăzută.

Același comportament este întîlnit și în alte stări patologice: infecții, ciroze, anemii, leucemii etc.

Antagonismul între *Cu* și *Ag* a fost mai puțin studiat. PETERSON și JENSEN au făcut un studiu aprofundat în acest sens remarcînd faptul că, dintre toți antagoniștii Cu, Ag produce cea mai severă depresiune a ceruloplasminei.

Statusul Cu în organism mai este influențat de către *glandele endocrine*. Încă în urmă cu mai bine de două decenii, JOHNSON semnalează faptul că estrogenii condiționează cupremia, ceea ce a dus la utilizarea lor în tratamentul bolii lui Wilson.

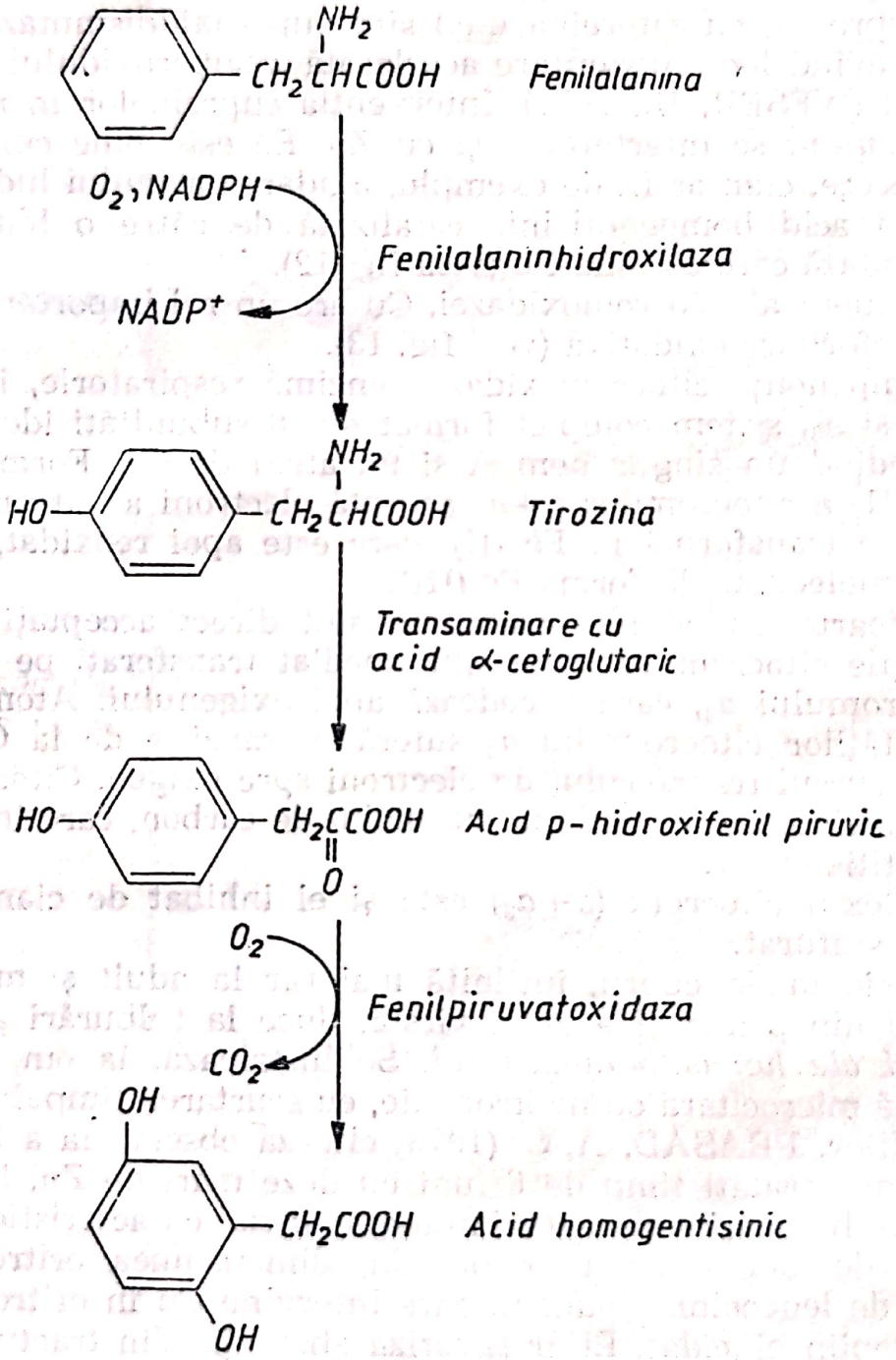
Hipofiza, prin hormonul somatotrop, controlează concentrația de Cu seric (HENKEN, L., 1974, citat de GHERGARIU, S., 1980). Hipofizectomia, la fel ca și adrenalectomia, cresc cupremia și scad cuprurria la animalele de experiență. Situație similară se întîlnește și la om în insuficiența suprarenală și, invers, în boala lui Cushing sau după administrarea prednisonului sau ACTH, care cresc excreția urinară, diminuînd concentrația serică.

Cu interferează cu hormonii tiroidieni. S-a observat, în experiment la iepuri, că sulfatul de Cu ameliorează gușa provocată prin metiltiouracil.

Relațiile dintre *vitamine și Cu* au fost studiate pe animale în ultimii ani. Vitaminele A și D par să aibă efecte contrarii în metabolismul Cu, intervenind mai cu seamă în redistribuirea oligomineralului în organism. Vitamina A crește concentrația Cu în primul rînd în ficat apoi în miocard și o scade în intestin, pe cînd vitamina D ar comuta cuprul din ficat în cantitate mai mare spre oase, apoi în splină, în miocard și creier (GUDE, 1964, citat de GHERGARIU, S., 1980).

Scanned with OKEN Scanner

Condiționarea reciprocă cu vitamina C este bine cunoscută. Mulți autori semnalează antagonismul între aceste două elemente. Acidul ascorbic agravează consecințele carenței de Cu, fără să se cunoască precis unde se produce interferența între cele două elemente; efectul principal al vitaminei C s-ar exercita asupra absorbției intestinale a Cu.



(după Seeling 1972)

Fig. 12. **Metabolismul fenilalaninei, după M. S. Seelig, 1972.**

Scanned with OKEN Scanner

În fiziologia organismelor, Cu intervine în multiple procese: în oxidarea catalitică, în hematopoieză, în metabolismul țesutului conjunctiv, în sinteza fosfolipidelor, în pigmentarea părului și a lînei etc.

Metaloproteinele ce conțin Cu (hemocupreina, hepatocupreina, cerobrocupreina, citocupreina etc.) sînt superoxiddismutaze, în prezența lor avînd loc o dismutare accelerată a superoxidului în oxigen și peroxid (WESER, U., 1974). Intervenția cupreinelor în *metabolismul oxigenului* se interferează și cu Zn. Ea este bine cunoscută în unele procese, cum ar fi, de exemplu, oxidarea acidului hidroxifenilpiruvic în acid homogentizinic catalizată de către o hidroxifenilpiruvicoxidază care conține Cu (vezi fig. 12).

Constituent al citocromoxidazei, Cu are un rol important în reacțiile de fosforilare oxidativă (vezi fig. 13).

În componența citocromoxidazei, enzimă respiratorie, intră citocromii a și a_3, sistem complet format din 6 subunități identice, fiecare posedînd un singur hem A și un atom de Cu. Forma oxidată sau Fe (III) a citocromilor $a+a_3$ acceptă electroni ai citocromului C redus și se transformă în Fe (II), care este apoi reoxidat, de către oxigenul molecular, în forma Fe (III).

Este foarte probabil că electronii sînt direct acceptați de către subunitățile citocromului A și sînt imediat transferați pe subunitățile citocromului a_3, care îi cedează apoi oxigenului. Atomii de Cu a subunităților citocromului a_3 suferă o tranziție de la Cu (II) la Cu (I) în cursul transferului de electroni spre oxigen. Citocromul a_3, ca și hemoglobina, se combină cu oxidul de carbon, care intră astfel în competiție cu O_2.

Complexul citocrom $(a+a_3)$ este și el inhibat de cianuri și de hidrogen sulfurat.

Insuficiența de cupru, întîlnită mai rar la adult și mai adesea la copilul din prima și a doua vîrstă, duce la tulburări ale *eritropoiezei și ale hemoglobinogenezei.* Se instalează, la om, o anemie hipocromă microcitară cu neutropenie, cu scurtarea timpului de viață al hematiilor. PRASAD, A. S. (1978) citează observația a 13 bolnavi de talasemie tratați timp de 6 luni cu doze mari de Zn, la care s-a instalat o hipocupremie cu simptomatologia caracteristică. Administrarea de $CuSO_4$ crește cupremia, dimensiunea eritrocitelor și numărul de leucocite. Modul în care intervine Cu în eritropoieză nu este pe deplin elucidat. El ar favoriza absorbția din tractul digestiv, mobilizarea din depozite și utilizarea tisulară a Fe.

Cercetări recente ale lui SEELIG, M. S. (1972) precizează implicarea Cu și a Mo în utilizarea Fe, aceste două metale intrînd în

Scanned with OKEN Scanner

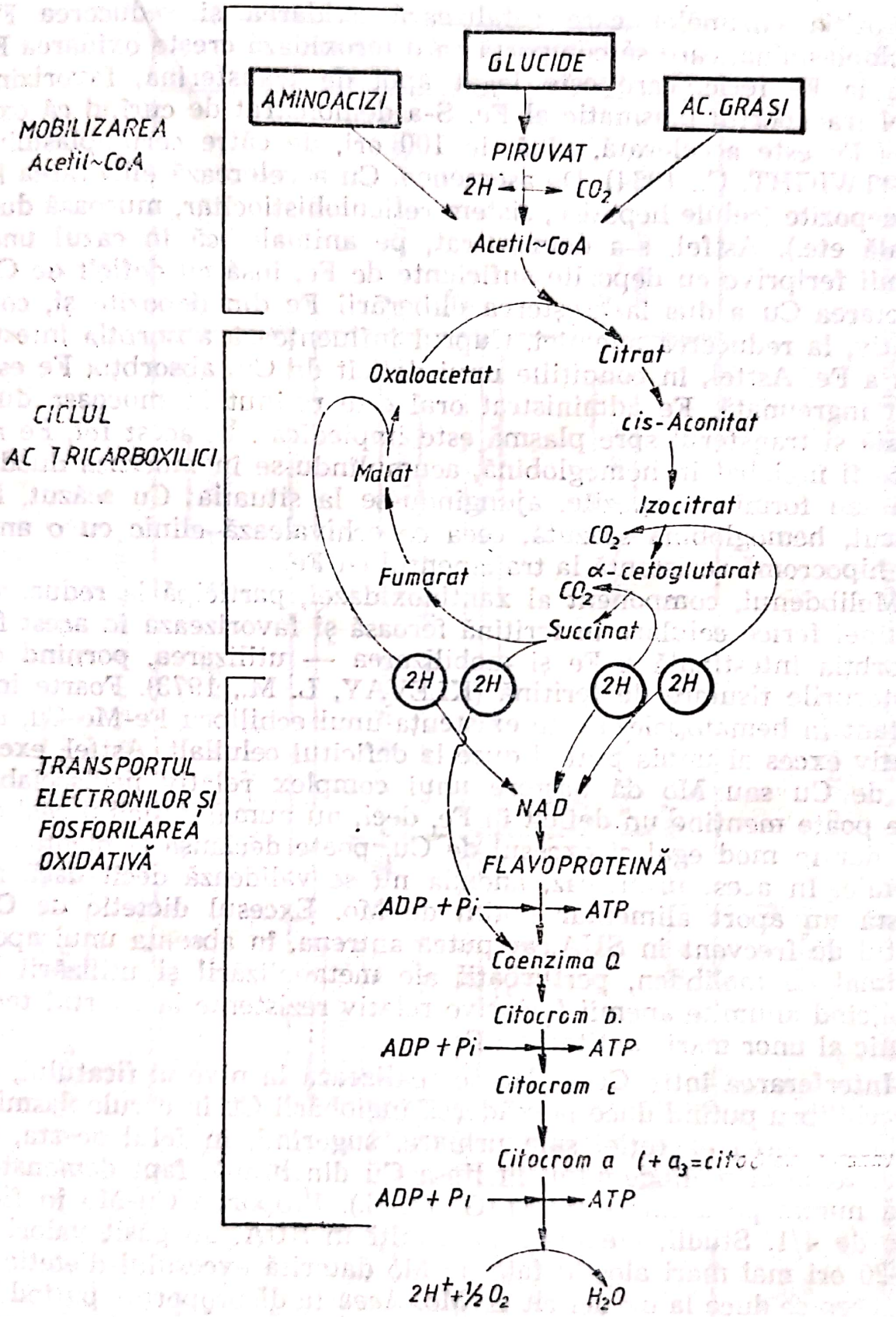


Fig. 13. Schema respirației, după M. S. Seelig, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

compoziția enzimelor care catalizează oxidarea și reducerea Fe. Ceruloplasmina, care se comportă ca o feroxidază crește oxidarea Fe feros la Fe feric, care este legat apoi de transferină, favorizînd astfel transportul plasmatic al Fe. S-a demonstrat de curînd că oxidarea Fe este accelerată, pînă de 100 ori, de către ceruloplasmină (CARTWIGHT, C., 1964). De asemenea, Cu accelerează eliberarea Fe din depozite (celule hepatice, sistem reticulohistiocitar, mucoasă duodenală etc.). Astfel, s-a demonstrat, pe animale, că în cazul unor anemii feriprive cu depozite suficiente de Fe, însă cu deficit de Cu, injectarea Cu a dus la creșterea eliberării Fe din depozite și, consecutiv, la reducerea anemiei. Cuprul influențează absorbția intestinală a Fe. Astfel, în condițiile unui deficit de Cu, absorbția Fe este mult îngreunată, Fe administrat oral este reținut în mucoasa duodenală și transferul spre plasmă este impiedicat. În acest fel, Fe nu poate fi înglobat în hemoglobină, acumulîndu-se în mucoasa duodenală sau formînd depozite, ajungîndu-se la situația: Cu scăzut, Fe crescut, hemoglobina scăzută, ceea ce echivalează clinic cu o anemie hipocromă rezistentă la tratamentul cu Fe.

Molibdenul, component al xantinoxidazei, participă la reducerea feritinei ferice celulare în feritină feroasă și favorizează în acest fel absorbția intestinală a Fe și mobilizarea — utilizarea, pornind de la stocurile tisulare de feritină (KLEVAY, L. M., 1973). Foarte important în hematopoieză este existența unui echilibru Fe-Mo-Cu, un relativ exces al unuia putînd duce la deficitul celuilalt. Astfel, excesul de Cu sau Mo dă naștere unui complex relativ nedisociabil, care poate menține un deficit în Fe, deci, nu numai deficitul real de Cu, dar în mod egal și excesul de Cu, poate declanșa și menține o anemie. În acest ultim caz, anemia nu se validează decît dacă nu există un aport alimentar optim de Mo. Excesul dietetic de Cu, destul de frecvent în SUA, ar putea antrena, în absența unui aport optimal de molibden, perturbații ale metabolizării și utilizării Fe explicînd anumite anemii feriprive relativ rezistente la aportul terapeutic al unor mari cantități de Fe.

Interferarea între Cu și Mo se realizează la nivelul ficatului, un dezechilibru putînd duce la scăderea înglobării Cu în ceruloplasmină și la creșterea excreției sale urinare, sugerînd, în felul acesta, un efect toxic al molibdenului, în lipsa Cu din hrană, fapt demonstrat încă numai pe animale (SEELIG, M. S.). Proporția Cu-Mo în ficat este de 4/1. Studii, efectuate pe adulți în SUA, au găsit valori de 5—20 ori mai mari ale Cu față de Mo datorită excesului dietetic de Cu, ceea ce duce la un deficit de Mo. Această disproporție, putînd influența în mod negativ eritropoieza, constituie un factor de risc pentru apariția unei anemii hipocrome.

Scanned with OKEN Scanner

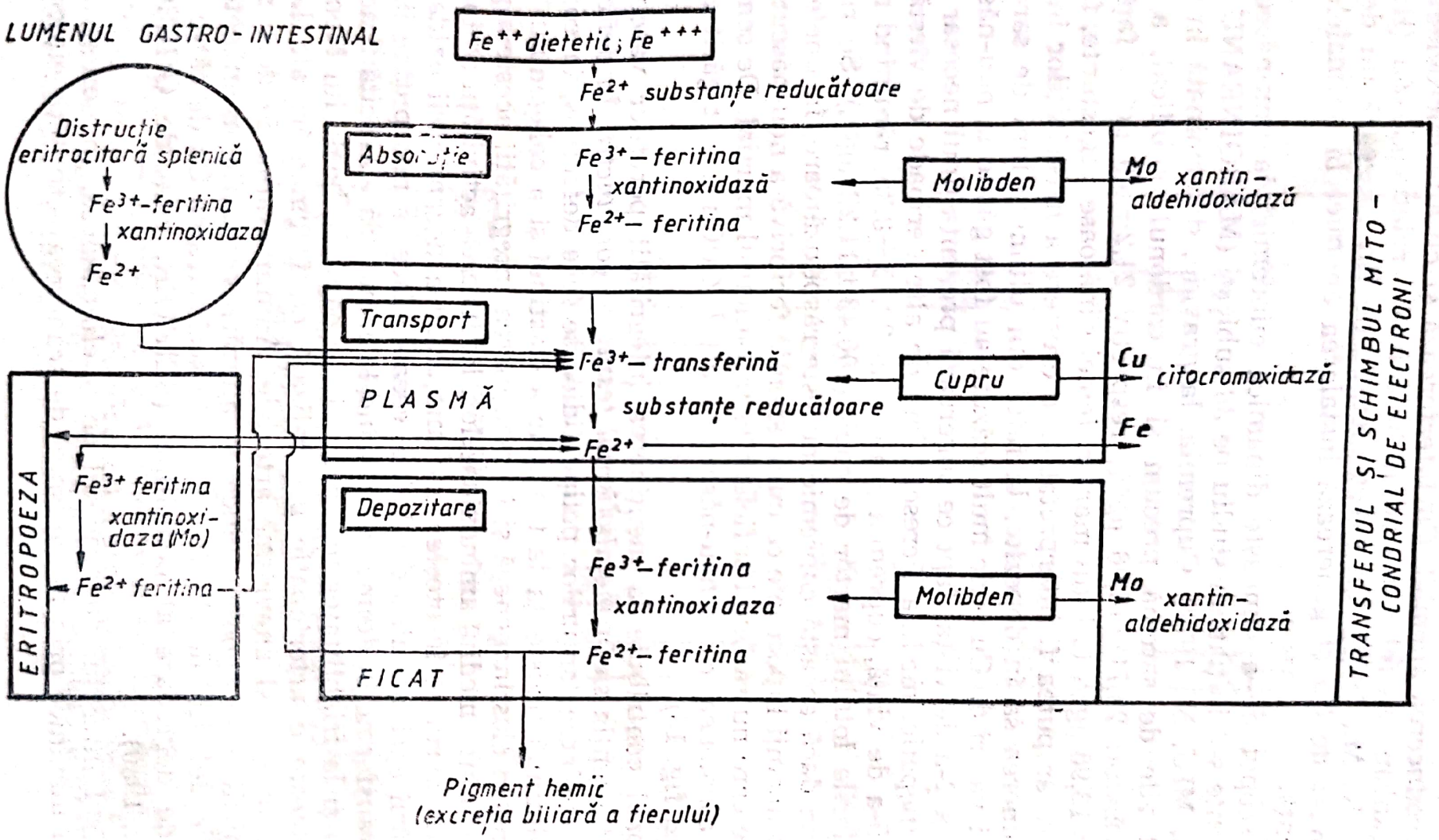


Fig. 14. Influența cuprului și molibdenului asupra absorbției, depozitării și utilizării fierului, după M. S. Seelig, 1972.

În producerea anemiei, Cu interferează și cu alte microelemente din organism. Astfel s-a studiat la animale relația Cu-Zn (HAMBIDGE, K. M., 1977). Un exces dietetic de Zn cauzează un deficit condiționat de Cu și generează instalarea anemiei la animalele de experiență.

Cu scopul de a cunoaște dinamica cupremiei la nou-născut și parturiente s-a inițiat un studiu pe 38 subiecți (MĂRGINEANU OCTAVIA, MIU, N., 1979). Cupremia, la gravide, determinată în ultimele 2 zile de sarcină precum și în cordonul ombilical, a fost mult scăzută: 25,71±13,96 μg%, respectiv 21,2±8,9 μg%, față de 102,50±13,96 μg% la lotul martor, femei sănătoase negestante, fenomen care ar putea fi interpretat ca o creștere a necesităților în Cu, cu depunerea sa în depozite, la fătul din ultimele luni de sarcină. Aceleași valori de Cu seric mult scăzute au fost găsite la nou-născuți în ziua a 2-a de viață, fapt ce sugerează prezența unui necesar real tisular (hepatic, medular) crescut față de alte perioade de vîrstă. În ziua a 5-a de viață, cupremia a ajuns la 33,15±8,35, rămînînd mult sub valorile lotului martor de copii (106,43±11,22 μg%). Se ridică problema dacă această cupremie nu este răspunzătoare, în unele cazuri, de anemii hipocrome ce imită anemia feriprivă a nou-născutului sau cele care nu răspund suficient la tratamentul marțial. De semnalat, de asemenea, că la nou-născut raportul Zn/Cu a fost găsit crescut (vezi fig. 15).

Cuprul contribuie la menținerea integrității pereților vasculari prin intervenția sa *în metabolismul țesutului conjunctiv*. În deficitul de Cu, cuplarea lanțurilor polipeptidice se face defectuos, în consecință diminuă rezistența la tensiune a elastinei și a colagenului. Cu intervine în elastinogeneză și în menținerea integrității acesteia probabil prin intermediul aminoxidazelor. Reducerea activității aminoxidazei din aortă se însoțește de o micșorare a dezaminării oxidative a grupării epsilonamino din lizină, ceea ce face ca mai puține lizine să se transforme în desmozină, ducînd la reducerea elasticității aortei precum și la friabilitatea miocardului. La copii, în boala lui Menkes, se întîlnește o arteriopatie generalizată cu fragmentări ale lamei elastice interne și anevrisme arteriale. Administrarea de doze mari de penicilină la șobolani duce la alterări vasculare asemănătoare celor din deficitul de Cu, ipotetic prin sechestrarea Cu de către produsul de degradare al penicilinei (SEIFTER, citat de GHERGARIU, S., 1980).

Cuprul intervine în procesul de *mielinogeneză:* în deficit, apar alterări mielinice prin mecanismul de scădere a activității citocrom-

Scanned with OKEN Scanner

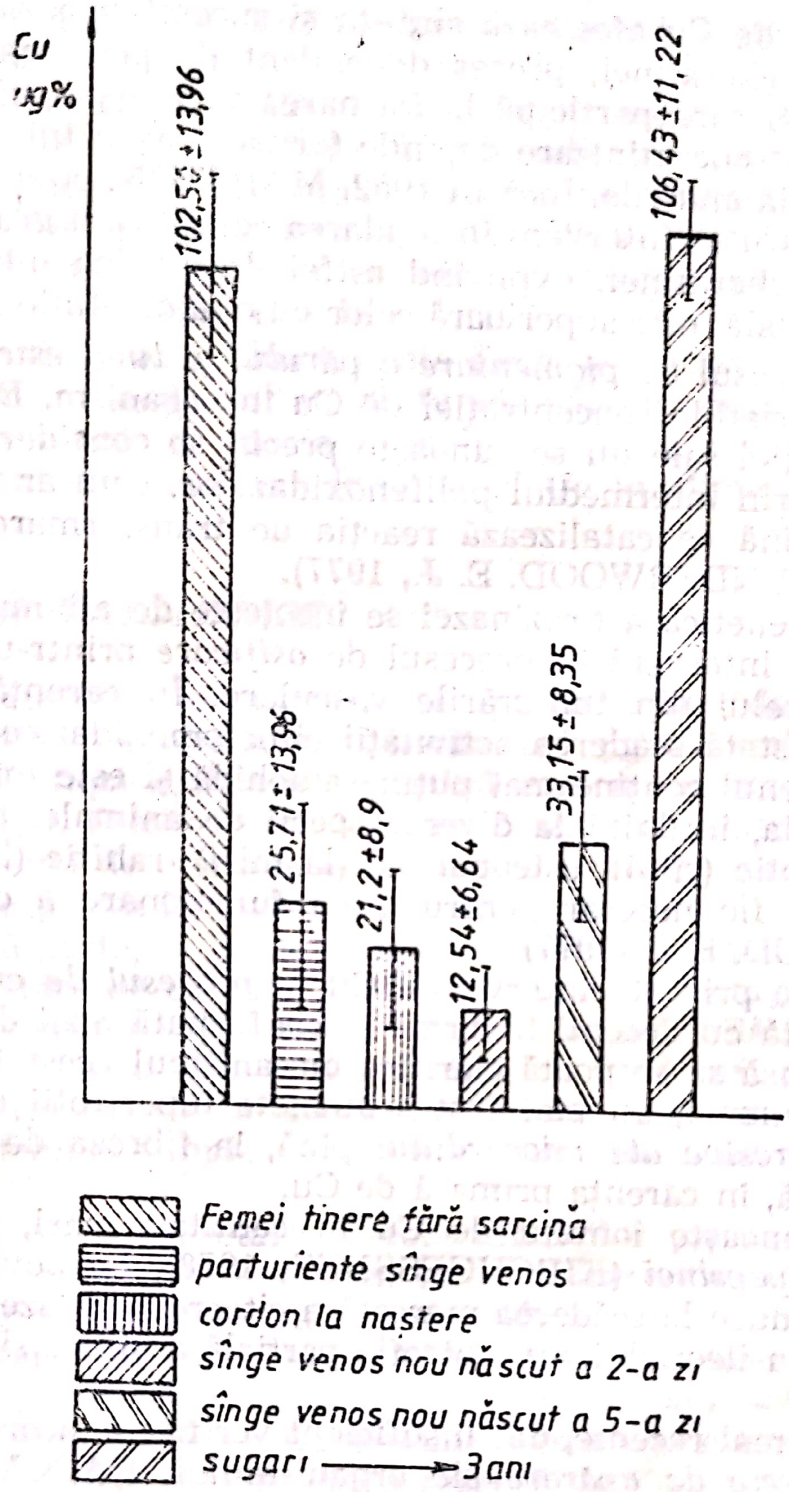


Fig. 15. Comportamentului cuprului în ser la parturiente și nou-născuți.

oxidazei din ficat, mușchi și țesutul nervos, pe de o parte, iar, pe de altă parte, prin sinteza insuficientă a fosfolipidelor prin fosforilarea oxidativă. Apar tulburări de coordonare la animalele tinere (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Deficiența de Cu afectează sinteza și succesiunea catenelor polipeptidice ale cheratinei, proces dependent de prezența și numărul legăturilor S-S care participă la formarea unor legături încrucișate. De procesul de cheratinizare depinde forma și aspectul fizic al părului și al lînei la animale. Încă în 1952, MARSTON, citat de PICARD, a apreciat că Cu ar interveni în oxidarea catalitică a grupărilor sulfhidrice a precheratinei, explicînd astfel de ce lîna oilor cu o alimentație normală este superioară celor cu o alimentație săracă în Cu.

La fel procesul de *pigmentare a părului și lînei* este deosebit de sensibil la variațiile concentrației de Cu în organism. Deși mecanismul intervenției sale nu se cunoaște precis, se consideră ipotetic că ar avea loc prin intermediul polifenoxidazelor, cum ar fi tirozinaza, o cuproproteină ce catalizează reacția de transformare a tirozinei în melanină (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Absența genetică a tirozinazei se însoțește de albinism.

Cuprul ar interveni în procesul de *osificare* printr-un mecanism asemănător celui din tulburările vasculare. În carență, la nivelul osului se constată scăderea activității citocromoxidazice și aminoxidazice; colagenul conține mai puțină aldehidă și este mai ușor solubil. Osteopatia, întîlnită la diverse specii de animale, este diferită: de tip scorbutic (cîini), osteoporotic (la miei), rahitic (la viței). Cuprul pare să fie necesar pentru buna funcționare a osteoblaștilor (UNDERWOOD, E. J., 1977).

În ceea ce privește intervenția Cu în *procesul de creștere*, ea a fost semnalată cu decenii în urmă și confirmată apoi de mai mulți autori fără însă să se poată clarifica mecanismul acestei intervenții.

Tot la animale, au mai fost semnalate hipertrofii cardiace sau *alterări progresive ale miocardului* pînă, la fibroza de miocard cu moarte subită, în carența primară de Cu.

I se recunoaște ionului de Cu în cantități mari, calitatea de *activator al pepsinei* (KIRCHGESSNER, 1978). La bovine, depleția de Cu poate duce la scăderea marcată a citocromoxidazei în epiteliul duodeno-jejun-ileonului, cu o atrofie parțială a vililor și cu anomalii enterocitare.

Cercetări mai recente, dar insuficient verificate, acordă Cu-lui un rol în *procesele de apărare* ale organismului. RADOMINSKY, N., citat de S. GHERGARIU, reușește să provoace bronhopneumonii la viței injectați cu *Parainfluenza* și *Pasteurela* numai la cei cărora le-a indus carența de Cu. Se admite, de asemenea, că $CuSO_4$ administrat în cursul vaccinărilor, crește titrul anticorpilor la pui (RANGACHAR, J. R. S., 1974, citat de S. GHERGARIU).

Pe lîngă proprietățile antiinfecțioase ale sărurilor de Cu, mai recent, autori ca PICARD, 1973, și alții atrag atenția asupra efectelor

Scanned with OKEN Scanner

antiinflamatorii, recomandîndu-le în tratamentul reumatismului acut inflamator.

În ce privește implicațiile cuprului în procesele de *carcinogeneză*, se atrage atenția în literatura de specialitate asupra faptului că efectul antitumoral al thiosemicarbazonei la șobolani este potențat de suplimentarea în Cu a hranei, obținîndu-se regresiunea maximă a tumorii. Alți autori remarcă un efect de protecție conferit față de inducerea unor stări tumorale la animal.

Lipsa Cu din hrana zilnică poate duce, așa după cum s-a văzut, la un număr mare de tulburări funcționale în organism. Acestea sînt însă dependente de specia animală, de vîrstă, sex, mediul înconjurător, durata și conținutul deficitar al Cu în alimentație.

VARIAȚII PATOLOGICE

Statusul cuprului în organism se apreciază prin dozarea sa sanguină. Cupremia sub anumite limite (50 μg/100 ml, după unii, 60 μg/100 ml, după alții) este sugestivă pentru acceptarea diagnosticului de deficit. Este necesar însă, ca dealtfel și pentru alte dozări, să se țină seama de evitarea contaminării probelor, precauție destul de greu de respectat în toate condițiile.

Pe de altă parte, nu întotdeauna o cupremie scăzută reflectă fidel o veritabilă stare de carență, fiind necesar să se recurgă la determinarea ceruloplasminei plasmatice, probă mai sensibilă la carența de cupru, motiv pentru care este apreciată ca fiind mai tipică.

Un test valoros de dozare a Cu hepatic este prin biopsie sau biopuncție, tehnici simple de efectuat, dar care necesită o anumită calificare.

Pentru a da interpretare corectă diferiților parametri de apreciere a statusului Cu în organism este necesar să se aibă în vedere variațiile fiziologice care sînt mai evidente în perioada de nou-născut și sugar. Mac DONALD și WARREN au arătat că la nou-născutul la termen, concentrația Cu plasmatic este mai scăzută decît la mamă, în schimb concentrația metalului este mai crescută de 10 ori în celulele hepatice, constituind o rezervă de Cu. Astfel, ficatul reprezintă un adevărat depozit de siguranță pentru nou-născut; cuprul depozitat acolo fiind suficient pentru primele 4—6 luni de viață chiar în prezența unei diete carențate (laptele de mamă și mai ales cel de vacă sînt relativ sărace în Cu, 100—200 μg/l). În felul acesta, în condiții normale organismul nou-născutului este protejat față de apariția unui eventual deficit pînă la introducerea alimentației diversificate. Stocarea hepatică de Cu (ficatul conține aproximativ

Scanned with OKEN Scanner

5 mg/100 g) se face în ultima lună de viață fetală, motiv pentru care prematurii sînt, în general, cu carență în acest metal.

În ficat, Cu se găsește în mitocondrii și anume în mitocondrocupreina hepatică, specifică pentru perioada neonatală, care poate conține Cu pînă la de 10 ori mai mult decît orice altă proteină. În timp ce valorile serice ale cuprului și ceruloplasminei sînt scăzute la naștere, în ficat, mușchi, suprarenală cantitatea este mai mare decît la adulți. Scurt timp după naștere, apare o scădere a valorilor sale în aceste țesuturi, ceea ce corespunde cu o creștere corespunzătoare a valorilor plasmatice (Cu seric, la copil, 50 µg%, la adult, 96—120 µg%). În luna a doua de viață, are loc o scădere completă, iar din luna a 3-a continuă să crească pînă în luna a 7-a, cînd ajunge peste valorile adultului. Urmează din nou o regresie a valorilor, pentru ca la pubertate să echivaleze cu cele ale adultului. Cercetări recente sugerează că modificările cuprului seric se datoresc variațiilor ceruloplasminei plasmatice.

În condiții obișnuite la om nu se întîlnește o *carență naturală* prin deficit primar sau secundar de Cu. Ținînd cont însă de numeroșii factori care interferează cu absorbția Cu, se poate ușor induce starea de carență chiar la un aport exogen care, teoretic, asigură necesitățile. Stările carențiale și intoxicația prin exces de aport sînt cunoscute mai cu seamă la animal și dintre acestea la rumegătoare. Consecințele carenței de Cu nu sînt identice la diferitele specii de animale. În general, se semnalează o anemie hipocromă hiposideremică, rezistentă la terapia cu Fe; o decolorare a pielii, fapt atribuit unui defect în tirozinază sau deficit de formare a melaninei, cunoscută fiind intervenția Cu în sinteza acidului fosfatidic; o marcată osteoporoză, Cu avînd rol esențial în funcția osteoblaștilor; uneori apare anevrism aortic prin formarea anormală de elastină; leucopenie.

Necesitățile zilnice de Cu, la om, sînt acoperite de către o alimentație obișnuită, aportul alimentar fiind de 1,55—1,70 mg, iar balanța netă de 0,48—0,77 mg nefiind afectată de aportul de proteine sau Ca, ca și în cazul zincului. Deci, în condiții naturale, nu apare posibilitatea instalării carenței de Cu.

În literatura de specialitate se atrage atenția asupra existenței *hipocupremiei* la unii copii cu kwashiorkor sau la cei cu anemie, alimentați cu un exces de lapte de vacă și derivatele sale. În acest sens, observațiile lui PANISON, P. (1955) LAKEY, M. E. (1957), SCHUBERT, W. (1959), cuprind o cazuistică neomogenă, caracterizată în general prin sindromul anemie, edem, hiposideremie, hipoproteinemie, alături de hipocupremie. Etiopatogenia sindromului este mai mult ca probabil multicarențială: în Fe, proteine, Cu, elementul cel mai important fiind deficitul de Fe. Cazurile răspund la adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea tratamentul marțial, corectîndu-se anemia și ocazional hipoproteinemia și hipocupremia. De reținut că unele din aceste forme s-au datorat unei enteropatii exudative, care explică deficitul de Fe prin pierderea de ceruloplasmină.

Un alt grup de cercetători (CORDANO, A., 1964, GRAHAM, 1969), făcînd studii pe copii din al doilea semestru de viață malnutriți, alimentați cu un regim bogat în calorii și în lapte, dar sărac în Cu, la care se atașează un copil menținut prin alimentație parenterală exclusivă, timp de 8 1/2 săptămîni, semnalează anemie hipocromă cu neutropenie, osteoporoză, reticulocitoză relativă, o scurtare a duratei de viață a hematiilor, hipocupremie.

Al treilea grup de observații cuprinde copii din primul trimestru de viață (ASKENAZY, A., 1972, SHEELY, J. R., 1972), în special nounăscuți imaturi cu depozite de Cu hepatic insuficiente și tulburări în utilizarea fierului. Clinic, prezentau o anemie, neutropenie, sideroblastoză. Sindromul răspunde prompt la administrarea de Cu (2 mg/zi). De notat că anemia a fost prezentă la toate grupele, avînd un caracter sideropenic, la primele două, și sideroacrestic, la ultimul grup.

Se poate afirma că deficitul de Cu la copii produce o simptomatologie asemănătoare patologiei experimentale. Ea se întîlnește numai în situații nutriționale particulare, cum ar fi, alimentație exclusivă și prelungită cu lapte de vacă, alimentația parenterală totală și prelungită. Dar și aceste posibilități sînt excepționale, date fiind rezervele hepatice la naștere ale nou-născuților la termen.

În patologia genetică se cunosc două anomalii congenitale de metabolism al cuprului.

● **Trichopolidistrofia sau boala lui Menkes,** descrisă în 1962 ca și o encefalopatie degenerativă progresivă, cu transmitere recesivă legată de sex, cu evoluție letală pînă la vîrsta de 2—3 ani. Simptomatologia caracteristică bolii apare devreme, printr-o încetinire a creșterii în greutate, icter tranzitoriu, instabilitate termică, cu tendință la hipotermie, hipotonie și mioclonii, tulburări neurologice pînă la letargie; părul friabil, depigmentat, de aspect sîrmos, de unde denumirea de „Kinky Hair syndrome", care se evidențiază numai la cîteva săptămîni după naștere; disfuncție bulbară progresivă; osteopatie asemănătoare celei din scorbut, arteriopatie generalizată, cu ocluzii arteriale și fragmentări ale lamei elastice interne (DANKO și colab.).

Patogeneza. Concentrația Cu, crescută în mucoasa intestinală, este un argument în favoarea unui defect de transport al Cu prin peretele intestinal spre sînge, avînd drept consecință scăderea con-

Scanned with OKEN Scanner

centrației de Cu în sînge și ficat, creșterea excreției urinare, cu un nivel normal de Cu eritrocitar, și scăderea activității ceruloplasminei și a oxidazelor cuprice. Conținutul sulfhidril liber în păr crește de 9 ori. GROVER și HENKIN, cercetînd activitatea cuproenzimelor în serul bolnavilor, găsesc normală activitatea superoxiddismutazică și absentă dopamina-beta-hidroxilaza. Administrarea orală a acidului Cu-nitriloacetic, deși crește concentrația de Cu în sînge și țesuturi, nu restabilește activitatea dopamino-beta-hidroxilazei, ceea ce ar presupune ca posibil mecanism patogenetic și un defect în fixarea selectivă a Cu, în stocarea și utilizarea sa probabil la nivelul sistemului nervos central.

Anatomopatologic se pun în evidență leziuni cerebrale degenerative progresive, degenerarea difuză a laminei elastice arteriale. Prematuritatea este frecventă, deoarece prematurul este susceptibil la defecte ce privesc absorbția și metabolismul cuprului, la care se adaugă faptul că la naștere, rezervele de Cu în țesuturi sînt foarte mici, existînd, timp de 3 săptămîni, o balanță negativă a Cu.

Administrarea de 80 mg Cu intravenos a determinat ameliorarea stării clinice și creșterea cupremiei.

• **Boala lui Wilson** este o afecțiune recesiv autosomală, caracterizată prin acumulare anormală de Cu în țesuturi, cu precădere în ficat, creier, rinichi; eliminarea crescută, peste 100 μg pînă la 500 μg/zi, putînd ajunge chiar la 1760 μg/zi în urină; nivelul plasmatic de Cu scăzut (40—60 μg/100 ml), ca și cel de ceruloplasmină (4—20 mg/100 ml). Cupruria crescută este însoțită de aminoacidurie. Eliminarea biliară și fecală se găsește sub valorile normale. Boala se întîlnește mai frecvent la adulți tineri. Clinic, se caracterizează prin triada: ciroză, tulburări neurologice, semne oculare. Tulburările neurologice de tip degenerativ antrenează tremurături, tulburări de tonus muscular cu rigiditate, asociate la tulburări psihice, afectarea memoriei și a raționamentului și chiar epilepsie. Tulburările hepatice debutează cu o hepatomegalie, apoi hepatită cronică, evoluînd spre ciroză sau comă. Semnele oculare sînt caracteristice: apariția unui inel pigmentar, de culoare galben-brun-verzuie, uneori cu dublu contur la marginea corneii, se datorește depunerii de Cu la acest nivel *(inelul lui Kayser-Fleischer)*. Se pot asocia semne renale: fugă tubulară, decelată prin examinările biologice. Anemia hemolitică este destul de frecventă și adesea acută. Mai sînt prezente tulburări osoase și pigmentări cutanate.

Patogeneza rămîne în stadiu de ipoteze: absența congenitală de ceruloplasmină; prezența unei proteine: metalotioneina, cu afinitate crescută pentru Cu; o anomalie a incorporării Cu în ceruloplasmină; tulburări de eliminare.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza cea mai acceptabilă ar fi cea care presupune deficitul unei enzime care să permită incorporarea Cu în ceruloplasmină. Cu liber adus de către fracțiunea difuzibilă s-ar acumula în țesuturi, producînd o intoxicație, avînd în vedere că ceruloplasmina este în cantitate insuficientă pentru a-l evacua. Invers, la fel ca transferina, ceruloplasmina nu are rolul de a transporta metalul adus prin alimentație. Ea este o enzimă plasmatică de distrugere a aminelor biogene, de eliberare a Fe și o proteină de redistribuire secundară a Cu în țesuturi. Captarea sa de către lizozomii hepatocitului ar permite evacuarea Cu prin bilă.

O trăsătură esențială a mecanismului bolii lui Wilson o constituie capacitatea redusă a ficatului de a capta Cu radioactiv.

Anatomopatologic se constată modificări de ciroză hepatică și alterări degenerative ale regiunii lenticulare a creierului.

Tratamentul caută să combată acumularea Cu în organism, diminuînd aportul prin regimul alimentar și utilizînd chelatori. Astfel, se recomandă BAL-ul sau D-penicilamina în capsule per os, în doză de 1—2 gr/zi; nu fără efecte secundare (alergie, nefroză, carență secundară în Zn). L-dopa pare să corecteze tulburările neurologice.

Relațiile reciproce între Zn și Cu la om sugerează că, în boala Wilson, ca și în alte condiții în care apar efectele toxice ale Cu, terapia orală cu Zn poate fi favorabilă. Deficiența în Zn, care se poate întîlni în boala lui Wilson, ar ține de tratamentul cu penicilamină. Utilizarea chelatorilor duce la o creștere marcată a excreției urinare de la 1000 μg la 4000—5000 μg/24 ore.

Pe scurt, boala Wilson ar putea fi considerată o intoxicație cu cupru, iar boala Menkes o carență.

PRASAD A. (1978) semnalează *hipocupremie patologică* indusă prin *terapia orală de lungă durată cu* $ZnSO_4$ în talasemie. După 2 ani de tratament, apare microcitoză și neutropenie relativă, alături de o hipoceruloplasminemie. Administrarea $CuSO_4$ a dus la creșterea dimensiunii eritrocitelor și a numărului de leucocite. Autorul recomandă ca, la bolnavii tratați prelungit cu Zn, să se monitorizeze Cu și ceruloplasmina.

Toleranța pentru Cu este în general ridicată. Conform indicațiilor Comitetului Mixt FAO/OMS de experți în aditive alimentare, cu un aport zilnic care să nu depășească 0,5 mg/kg corp, Cu nu are nici un efect dăunător. Un aport de 80 μg Cu/100 ml apă, ingerată timp îndelungat, poate expune la *intoxicație*. Mai puțin probabilă este intoxicația prin ingerarea vegetalelor contaminate cu Cu. Mai frecvent, intoxicația se întîlnește la persoanele care lucrează în mine sau la prelucrarea minereului, simptomatologia fiind de obicei acută (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

	Boala lui Wilson	Boala lui Menkes
Tulburări clinice	Imitînd o intoxicație cu Cu	Imitînd o carență în Cu
Transmisie genetică	Autosomic recesivă	Legată de X
Cupremie	scăzută	scăzută
Ceruloplasmină	scăzută	scăzută
Cupru „liber" sau difusibil	crescut	scăzut
Cuprurie	crescută	scăzută
Cupru hepatic	foarte crescut	foarte scăzut
Absorbție intestinală	normală	foarte redusă
Eliminare biliară	scăzută	normală
TRATAMENT	Eliminarea Cu prin chelator	Injecții cu Cu

Fig. 16. Comparații între boala lui Menkes și Wilson, după A, Favier și colab, 1980.

Efectele toxice ale ionului de Cu au fost studiate cu precădere la animale. Toxicitatea sa se exercită atît direct asupra țesuturilor în care se acumulează, ficatul fiind organul principal de stocare, cît și prin efectele sale hemolitice și methemoglobinizante, care agravează evoluția intoxicației, inducînd o stare de hipoxie. În ce privesc efectele toxice ale metalului există diferențe interspecifice. Acumulările Cu în organe, în special ficat, se însoțesc de scăderea activității unor enzime (dopadecarboxilaza, monoaminoxidaza, lactat-dehidrogenaza). Alterările tisulare, produse de către excesul de Cu, eliberează în circulație enzime a căror prezență ar putea avea semnificație diagnostică pentru recunoașterea iminenței crizei hemolitice (GHERGARIU, S., 1972).

Hemoliza se datorește acțiunii directe a Cu asupra eritrocitelor, ea se instalează în momentul în care în circulație apare o cantitate excesivă de Cu. În sprijinul acestei ipoteze vine apariția, încă înainte de criza hemolitică, a alterărilor eritrocitare, ce constau în formarea de corpusculi Heinz, atașați de membrana eritrocitară.

Efectul methemoglobinizant al Cu este consecința acțiunii sale oxidative. Experiența *in vitro* dovedește că ionii de Cu oxidează hemoglobina în hemiglobină, printr-un proces de oxidare indirectă,

Scanned with OKEN Scanner

care poate fi potențat de către substanțe reducătoare cum ar fi acidul ascorbic, cisteina. Cantitatea de hemoglobină evoluează paralel cu concentrația cuprului plasmatic, fenomen ce demonstrează dependența sa de Cu.

Placenta fiind permeabilă pentru Cu, excesul este dăunător și pentru embrion, avînd efect teratogen.

Tratamentul intoxicației cu Cu se încearcă prin utilizarea chelatorilor: BAL și D-penicilamină, dar nu cu EDTA. La animale, se încearcă prevenirea cît și remedierea intoxicației prin administrarea molibdatului de amoniu și a sulfatului de natriu; rezultatele nu sînt concludente, datele fiind contradictorii (MYRLEA și BYRNE, citat de GHERGARIU, S., 1980).

PROBLEME TERAPEUTICE

Protocolul terapeutic al unei anemii ce nu cedează la tratamentul cu fier trebuie să aibă în vedere și aportul de Cu, în principal cînd este vorba despre o anemie hipocromă microcitară cu neutropenie mai cu seamă dacă ea a apărut la un nou-născut, imatur, la un sugar malnutrit sau cînd nu răspunde la tratamentul marțial. În această situație, Cu acționează ca și un catalizator pentru a obține o utilizare eficientă a Fe de către sînge.

H. PICARD, recunoscînd proprietățile antiinflamatorii și antiinfecțioase ale sărurilor de Cu, le recomandă în numeroase manifestări patologice acute și cronice, care se acompaniază de creșterea importantă a vitezei de sedimentare a hematiilor. Eficacitatea cuprului crește în asociații catalitice sinergice, cum ar fi manganul și aurul, argintul sau zincul.

Preparatul utilizat este sarea de acid gluconic 0,2590 gr/100 ml, în fiole de 2 ml *(Cu-Oligosol)*. Utilizat în bolile infecțioase virusale sau microbiene permite să se evite sau să se diminueze prescrierea antibioticelor.

Raporturile sale cu acid ascorbic-oxidaza, semnalate de către BRISKAS, indică asocierea Cu cu vitamina C în tratamentul proceselor infecțioase acute, pentru a favoriza, în felul acesta, autoapărarea și formarea anticorpilor ca și a antitoxinelor. Autorul raportează observațiile sale pe o perioadă de 15 ani de tratament a bolilor infecțioase cu referire particulară asupra gripei. Se administrează încă de la primele semne de boală cîte 1—3 fiole de Cu-oligosol perlingual, obținîndu-se sistarea evoluției în peste 90% din cazuri în

Scanned with OKEN Scanner

decurs de 24—48 ore. În convalescență, pacienții nu reclamă cunoscuta astenie postgripală. Pentru a putea obține date statistice mai precise s-a aplicat sistematic procedeul la o colectivitate închisă de femei, între 20—95 ani, unde s-a ivit o epidemie de gripă. Din totalul de 102 persoane, 60 au prezentat boala. Dintre bolnave, 50 au fost tratate cu Cu-oligosol, administrîndu-li-se 2 ampule perlingual la zi, timp de 2 zile, și cîte una în următoarele 3 zile. Dintre bolnavele tratate, doar una a trebuit să respecte repausul la pat mai mult de 5 zile, prezentînd o indispoziție mai prelungită. Restul de 49 au părăsit patul după 1—2 zile fără să resimtă astenia postgripală. Lotul martor de 10 bolnave netratate cu Cu au zăcut mai mult de 5 zile, unele prezentînd complicații respiratorii, cu o astenie accentuată în continuare. Experiența vastă și îndelungată a autorului conchide că terapia cu Cu, sub formă de gluconat, este mijlocul cel mai sigur, mai eficace, mai puțin primejdios pentru a reda organismului capacitatea sa de apărare contra agresiunii infecțioase virale.

BIBLIOGRAFIE

1. ABERNATHY, R., P. și colab., Am. J. Clin. Nutr., 25, 980, 1972.
2. ARASCHI, H., J. Nara.Med. Ass., 23, 195, 200, 1972.
3. ANKE, N., SCHNEIDER, A., J., Arch. Exp. Ved, Med., 25, 805—809, 1971.
4. ANON., Nutr. Rev., 33, 306—309. 1975.
5. ASHKENAZI, A. și colab., Pediatrics, 52, 525, 1973.
6. BARBIER, F., Acta Gastro-Enter. Belgica., 39, 9—10, 1976.
7. BEATON, G., *Nutrition*, vol. I., Acad. Pres., N.Y., and London, 1964.
8. BERTONI, G., GALIMBERTI, A., Riv. Zootec. Vet., 5, 383—387, 1976.
9. BREMNER, I., YOUNG, B., Biochem. J., 157, 512—520, 1976.
10. BREMNER, J., HOEKSTRA, W. G. și colab., Proc. 3-rd. *Int. Symp. an Trace Element Metabolism in Man and Animals*, M. Kirchgessner. Tch, Univ. München., 44—51, 1978.
11. BRITTON, W. M., HILL, C. H., Fed. Proc., 26, 523, 1967.
12. BUTLER, L. C., DANIEL, J. N., Amer. J. Clin. Nutr., 26, 79, 1973.
13. CAVELL, P. A., WINDDOWSON, E. B., Arch. Dis. Child., 39, 496, 1964.
14. CORNADO, A. și colab., Pediatrics, 34, 324, 1964.
15. CVAPIL, M., J. Nutr., 104, 434—443, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

MANGANUL

Manganul se găsește răspîndit atît în regnul animal, cît și în cel vegetal: produse animale (lapte de vacă — 0,005—0,087 mg/l, mușchi — 0,06—0,09 mg/kg, ficat — 2,4—3,5 mg/kg, carne de pasăre — 1,4 mg/kg, pește — 1,21 mg/kg); vegetale (grîu — 3,9—11,6 mg/kg, materie uscată, porumb — 8,3 mg/kg, morcov — 6,4 mg/kg, banană — 6,6 mg/kg, cartof — 7,3 mg/kg).

Necesarul zilnic de mangan este de 6—10 mg, pentru adult și de 0,2—0,3 mg/kg corp, la copil.

OMS a fixat conținutul admisibil de mangan pentru apa potabilă de 0,1 mg/l, maximum admis fiind 0,5 mg/l (P. JAULMES și G. HAMELLE).

Absorbția manganului, după A. B. R. THOMSON și L. S. VALBERG, se face la nivelul intestinului proximal prin două procese cinetice: difuziune și, în mod activ; absorbția fiind asemănătoare cu cea a fierului (J. C. CARON). Aceasta înseamnă că există o reglare a absorbției, în sensul că excesul de mangan în lumenul duodenal nu este absorbit. Manganul (Mn^{++}) se fixează pe o proteină plasmatică specifică — transmanganina. Un oarecare grad de saturație a acesteia face să înceteze absorbția, ceea ce explică concentrația sanguină relativ fixă, în condiții normale. Analogia cu metabolismul fierului este surprinzătoare, manganul găsindu-se și în eritrocite, legat de porfirine.

Absorbția intestinală a manganului prezintă analogie nu numai cu absorbția fierului, ci și cu cea a cobaltului, elemente cu care manganul este în relație. Astfel, procesul activ de absorbție predomină în cazul unui deficit de fier, ceea ce duce la creșterea absorbției cobaltului, manganului și fierului însuși. Datele experimentale prezentate de A. B. R. THOMSON și L. S. VALBERG demonstrează că procesul de captare a fierului de către celulele mucoasei intestinale este inhibat de mangan, captarea cobaltului, de către mangan și fier, iar captarea manganului atît de cobalt, cît și de fier.

Prin marcare radioactivă (^{54}Mn) s-a demonstrat că, în două ore, sîngele este epurat de manganul administrat, acesta fiind fixat în parenchim, în special în țesuturile cu mare activitate metabolică,

Scanned with OKEN Scanner

după J. C. CARON, în ordine descrescîndă ar fi: ficat, rinichi, creier, splină, plămîn. Se apreciază că turn-over-ul normal al manganului este de 37 ± 7 zile. Studiile experimentale ale lui W. J. MILLER şi colab., cu ^{54}Mn, administrat intravenos, arată că, în prima zi după injectare, nivelul cel mai ridicat de mangan a fost determinat în pancreas, urmînd ficatul, rinichiul, vezica biliară, splina. ^{54}Mn injectat se fixează în parte în citoplasmă, în parte în nucleii ficatului şi pancreasului.

Eliminarea manganului administrat per oral se face în primul rînd pe cale digestivă, eliminarea urinară fiind neglijabilă. Subliniem din acest punct de vedere, nu numai eliminarea prin scaun a manganului neabsorbit, ci şi eliminarea sa prin bilă.

Manganul total conţinut în organismul unui adult este de 10—20 mg.

Determinarea manganului seric este destul de dificilă, din cauza riscului mare de eroare prin contaminarea eşantioanelor; valoarea normală fiind mult timp controversată (J. VERSIECK şi colab.). S-a stabilit că media valorii manganului seric la subiecţii normali este situată între 0,50—0,65 nanograme/ml. J. VERSIECK atrage atenţia că recoltarea sîngelui pentru dozarea manganului trebuie să se facă în tuburi de cuarţ pure, spălate cu cea mai mare rigoare. După coagulare, serul este separat prin centrifugare şi liofilizat. Manipulările trebuie făcute într-un laborator care să îndepărteze în totalitate riscul contaminării, avînd în vedere că, în aer, concentraţia manganului poate varia între 0,057 şi 0,460 nanograme/m^3., iar concentraţia în praf este în medie de 2000 nanograme/g. Autorii menţionaţi găsesc, la lotul de 46 subiecţi sănătoşi, o manganemie serică de $0,57 \pm 0,13$ nanograme/ml.

Manganul este necesar vieţii datorită rolului său de activator enzimatic. Regimul alimentar, care conţine cantităţi suficiente de mangan, duce la creşterea stabilităţii enzimelor manganodependente. Manganul (Mn^{2+}) poate înlocui magneziu (Mg^{2+}) în unele procese de activare enzimatică (LEHNINGER).

Funcţiile manganului în organism. Pot fi sistematizate astfel:

• Într-o celulă intactă există cantităţi foarte mici de ATP şi ADP sub formă de anioni liberi, aceste substanţe fiind prezente îndeosebi sub formă de complexe echimoleculare Mg-ATP şi Mg-ADP. În multe reacţii enzimatice, prin intermediul cărora ATP-ul intervine ca donator de fosfat, forma sa cea mai activă este complexul $Mg\text{-}ATP^{2-}$. Cu toate acestea, în alte reacţii, forma cea mai activă a ATP-ului este reprezentată de către $Mn\text{-}ATP^{2-}$ (LEHNINGER).

• Transferul fosfatului din fosfoenolpiruvat pe ADP este o reacţie catalizată de o piruvatkinază sau ATP-piruvat-fosfo-transferază;

Scanned with OKEN Scanner

Mg^{2+} sau Mn^{2+} fiind indispensabili acestor activități enzimatice. Ionii intervin prin formarea unui complex cu enzima. Ionii de calciu (Ca^{2+}) au o acțiune competitivă cu ionii de Mn^{2+} și Mg^{2+}, formînd un complex inactiv. În reacția amintită, este necesară de asemenea prezența unuia din următorii ioni: K^+, Rb^+, Cs^+.

• Manganul este un activator al adenilciclazei (ionii Mg^{2+} avînd aceeași proprietate), intervenind astfel în formarea AMP-ului ciclic, în sinteza fosfodiesterazei și a altor enzime (N. Z. BAQUER).

• Manganul este activatorul arginazei, enzimă ce catalizează reacția de transformare a argininei în ornitină și uree, avînd deci un rol activ în ciclul ureei. Arginaza este localizată în mitocondriile ficatului.

• Mitocondriile izolate și intacte au capacitatea de a acumula unii cationi bivalenți în timpul procesului respirator. Acești ioni bivalenți sînt Ca^{++}, Mn^{++}, Sr^{++}. În timp ce acești ioni sînt acumulați în mitocondrii în procesul respirației, ionii de H^+ sînt respinși din mitocondrii în mediu (ROSSI și LEHNINGER).

• Studii efectuate *in vitro* arată că manganul și insulina au efecte aditive în ceea ce privește oxidarea glucozei și sinteza lipidelor, chiar în prezența unor nivele saturate de insulină. N. Z. BAQUER și colab. consideră că acțiunea acestor doi factori este independentă.

• Cercetările lui D. J. CHIARANDINI și E. STEFANI, fără să precizeze în totalitate modul de acțiune al manganului asupra membranelor excitabile, arată că acesta poate crește polarizarea unor membrane excitabile (hiperpolarizare!) și poate să împiedice astfel accentuarea excitabilității sau a contractilității, în cazul mușchilor, induse de către potasiu. Manganul acționează și prin reducerea permeabilității membranei pentru calciu. HAGIWARA (1966) consideră că acesta este un efect specific al manganului. Răspunsul depolarizant calciu-dependent în terminațiile presinaptice, intrarea în celulă a calciului și depolarizarea dată de către potasiu sînt blocate de Mn^{++}.

În patologie, s-a cunoscut în primul rînd efectul supraîncărcării cu mangan, în special la minerii care inhalează perioade lungi de timp mangan. Aceștia prezintă o suferință cronică, caracterizată prin prezența unui sindrom encefalitic, tabloul clinic fiind dominat de un sindrom extrapiramidal. A. PRASAD și colab. consideră că la baza acestei intoxicații cronice există o degenerare hepato-lenticulară, autorii citați constatînd și modificări pulmonare asemănătoare pneumoconiozei. Subliniem însă că, localizarea leziunilor anatomice trebuie căutate cu precădere în nucleii cenușii centrali (nucleul caudat, putamen, pallidum), în cazurile grave existînd leziuni la nivelul cortexului, creierului mic și la nivel medular.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că *parkinsonul manganic,* apare în special la subiecții care nu pot accelera ciclul manganului. Turn-over-ul manganului este mai rapid la minerii indemni decît la minerii suferind de parkinson manganic, ceea ce lasă să se presupună rolul unui factor constituțional în instalarea bolii.

Evoluția obișnuită a manganismului netratat se face spre agravare progresivă, în ani, ajungîndu-se la o stare de invaliditate severă. Dacă cazurile sînt depistate precoce, sînt scoase din mediul toxic și se aplică o terapie chelatoare adecvată, putîndu-se ajunge la ameliorare sau chiar la vindecare. Terapia cu EDTA-Ca-Na_2 dă rezultate în general nesatisfăcătoare, mai ales dacă este vorba de o adevărată tezaurismoză cu mangan. La bolnavii caracterizați numai printr-un turn-over mai încetinit al manganului și la care cantitatea de mangan ce trebuie eliminată este mică, rezultatele pot fi favorabile.

J. C. CARON și alți autori comunică rezultate bune în tratamentul parkinsonismului manganic cu L-Dopa, considerînd acest tratament ca spectacular, bine suportat, fiind tolerate chiar dozele mari. Ameliorarea interesează toate elementele sindromului clinic, iar sistarea administrării medicamentului determină reapariția unor semne. Oricum, starea bolnavului se stabilizează la un nivel mai bun, comparativ cu situația inițială, gravă, deprimantă. Reluarea medicației duce la o nouă ameliorare, existînd și posibilitatea unei vindecări.

Tratamentul cu L-Dopa are în parkinsonul manganic o bază logică. Manganul acumulat excesiv în organism este încorporat și în enzimele ciclurilor de oxidoreducere, blocîndu-se astfel, cel puțin parțial, dar în mod sigur, metabolismul energetic celular, ceea ce duce la moartea lentă a celulei. Se produce, în alt mod exprimat, o liză anoxică a celulelor din zonele amintite ale sistemului nervos central, acesta fiind mecanismul fiziopatologic intim al leziunilor din această afecțiune. L-Dopa, substanță oxidantă, ar încetini metabolismul energetic al celulelor, nedistruse încă prin liză anoxică, permițînd astfel recuperarea lor. Dealtfel, L-Dopa este utilizată ca o substanță „de trezire" în unele come, în special în coma hepatică, în care unul din mecanismele fiziopatologice este de asemenea o anoxie celulară cerebrală.

J. VERSIECK și colab. constată, într-un studiu efectuat pe un lot de bolnavi suferind de *metastaze canceroase hepatice,* creșterea semnificativă a manganului seric, în paralel cu creșterea cupremiei și cu scăderea zincului seric. Fără să facă exagerări de interpretare, autorii aduc dovada tulburării metabolismului unor oligominerale în metastazele hepatice și în alte afecțiuni hepato-biliare, fiind convinși că această tulburare este rezultatul unei verigi patogene-

Scanned with OKEN Scanner

tice, încă greu de descifrat. Rezultatele sînt redate în tabelul de mai jos.

	Mn nano-g/ml	Cu micro-g/ml	Zn micro-g/ml
Persoane sănătoase	0,57±0,13	1,07±0,24	0,94±0,13
Metastaze hepatice.	1,08±0,50	1,88±0,24	0,77±0,20
p	mai mic de 0,001	mai mic de 0,001	mai mic de 0,001

Intoxicația acută cu mangan produsă experimental determină leziuni care sînt tipice pentru o anoxie acută: liză celulară, edem celular, edem perivascular. Intoxicația acută per orală cu mangan, la fel ca intoxicația cu permanganat de potasiu, evoluează cu necroză a mucoasei gastrice, hemoliză și tulburări ale circulației capilare, ceea ce necesită terapie intensivă.

Deficitul de mangan a fost descris la păsări și animale, dar a fost sugerat și chiar dovedit și la om.

La animale și la păsări, deficitul în mangan se traduce prin următoarele:

- Creșterea deficitară (A. PRASAD și colab.);
- Tulburări scheletale, cu formarea unui os anormal (L. BELL THERIAULT și L. S. HURLEY; A. PRASAD și colab.);
- Disfuncții ale reproducerii (A. PRASAD și colab.);
- Mortalitate crescută în perioada neonatală (L. S. HURLEY și colab.; C. W. ASLING și L. S. HURLEY; L. S. HURLEY);
- Tulburări ale metabolismului lipidic la făt (A. PRASAD);
- Suferință a sistemului nervos central, îndeosebi ataxie.
- L. S. HURLEY și colab. (1960) au demonstrat primii relația care există între deficitul în mangan și modificările patologice ale urechii interne la șobolani. Ulterior și alți autori (SIDMAN, GREEN și APPEL, 1965; DEOL, 1968) au dovedit că deficitul manganic induce modificări morfogenetice cu afectarea urechii interne, mai precis a otoconiilor, care pot fi absente.

Toate aceste tulburări pot fi împiedicate printr-o suplimentare cu mangan a regimului alimentar în timpul gestației (L. ERWAY).

L. BELL THERIAULT și L. S. HURLEY au arătat că în deficitul de mangan există și modificări ale epidermei fătului, reducerea unor activități enzimatice, cum ar fi citocromoxidaza și colinesteraza.

Scanned with OKEN Scanner

Dealtfel, citocromoxidaza este scăzută în mitocondriile ficatului la animalul de experienţă cu deficit în mangan.

Deficitul la om, deşi foarte posibil după unii, cert după alţii, nu este încă bine cunoscut. Cu toate acestea A. PRASAD şi colab. demonstrează că unele boli cum ar fi „hydralazine syndrome" sau lupusul eritematos evoluează cu deficit în mangan.

Manganul conţinut în ficat scade în timpul evoluţiei cirozei portale a ficatului, în afecţiuni cum ar fi „siderosis Bantu" şi în hemocromatoză.

Este interesant de subliniat că scăderea azotureei în timpul suferinţelor severe hepatice este în relaţie cu scăderea activităţii arginazei din ficat; aceasta fiind manganodependentă.

BIBLIOGRAFIE

1. BAQUER, N. Z., HOTHERSALL, J. S., GREENBAUN and McLEAN, P., Biochemical and biophysical research communications, 62, 3, 634—641, 1975.
2. BELL, L. T. şi HURLEY, L. S., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 145, 4, 1321—1324, 1974.
3. CARON, J. C., Arch. des maladies proffesionelles, 36, 12, 768—773, 1975.
4. CHIARANDINI, D. J., J. Physiol, 47, 1973.
5. CIKRET, M., Arch. Toxikol., 31, 51—9, 1973.
6. ERIWAY, L., HURLEY, L. S. şi FRASER, A., Science, 152, 1766—1768, 1966.
7. ERIWAY, L. şi colab., J. Hered, 64, 111, 1973.
8. HURLEY, L. S., THERIAULT, L. L. şi DREOSH, E., Science, 1316—1318, 1970.
9. HURLEY, L. S., WOOTEN, G. J., EVERSON, E. şi ASLING, C. W., J. Nutrition, 71, 15—20, 1960.
10. JAULMES, P. şi HAMELLE, G., Anales de la Nutrition et de l'alimentation, 25, 6, 1971.
11. LEHNINGER, A. L., *Biochemistry, the molecular basis of cell structure and function*, Ed. Flammarion, Méd.-Sc., Paris, 1972.
12. LAXRENCE, C., FRASER, A. S. şi HURLEY, L. S., Genetics, 67, 97—108, 1971.
13. MILLER, W. J. şi colab., J. Anim. Sci., 37, 827—832, 1973.
14. SCHROEDER, H. A. et colab., J. Nutr., 104, 167, 1974.
15. THOMSON, A. B. R. şi VALBERG, L. S., Amer. J. Physiol. 223, 1327—1329, 1972.
16. VERSIECK, J., HOSTE, J., BARBUR, F., Acta Gastro-Enterologia-Belgica, 39, 9—10, 1976.
17. PRASAD, A. şi colab., Am. J. Clin. Nutr., 23, 5, 581—591, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

COBALTUL

GENERALITĂȚI

Primele studii referitoare la rolul cobaltului în biologie au fost cele ale lui GABRIEL BERTRAND, 1922, care au adus dovada necesității vitale a acestui element la șoarece. În 1929, WALTER reușește, în experiment pe șobolan, să provoace o policitemie prin administrarea oligomineralului în doze mari.

Mai apoi o anemie cu caracter particular care a afectat cirezi întregi de vaci în regiuni întinse din Australia și Noua Zeelandă, descrisă sub denumirea de „coast desease", a făcut obiectul unor cercetări speciale care au constatat că este vorba despre o carență în cobalt, fapt care s-a confirmat prin proba terapeutică: administrarea de 1 mg Co animalului pe zi a fost suficientă pentru a obține vindecarea completă (ASTON, 1935; DEHAM, 1937, citați de H. PICARD, 1973). Aceste dovezi au impulsionat cercetări ulterioare, care au contribuit la confirmarea rolului esențial al cobaltului pentru organism.

Descoperirea, în 1948, a vitaminei B_{12}, care conține 4% Co în molecula sa, situație unică în care un oligomineral face parte dintr-o vitamină, demonstrează însemnătatea sa certă în unele metabolisme legate de constituția și circulația sanguină și de asemenea explică efectele cauzate de către carența în metal.

Studiile care au urmat, făcute pe rumegătoare, vin să demonstreze importanța sa în nutriție, fiind necesar în sinteza intestinală a vitaminei B_{12} cu ajutorul microflorei intestinale. De asemenea a fost marcat rolul său esențial în fixarea azotului de către rădăcina leguminoaselor, iar apoi BONNET și colab., 1971, identifică o neovitamină B_{12}, ciano-13-epicobalamina.

Cobaltul este singurul oligomineral care e fiziologic activ pentru organism numai sub formă de cianocobalamină sau vitamină B_{12}. Fracțiunea minimă reținută în organism nu are utilizare fiziologică, pentru că organismul uman nu poate sintetiza vitamina B_{12}.

În organism cobaltul este răspîndit peste tot, fără a fi depozitat cu precădere în anumite țesuturi sau organe. Cu toate acestea, concentrații ceva mai ridicate se întîlnesc în ficat, rinichi, cord și oase.

Scanned with OKEN Scanner

Cobaltul, dintre oligoelemente este oligometalul prezent în organism în *concentrația cea mai redusă*, față de activitatea sa foarte intensă. *Cantitatea totală* la om este apreciată diferit în literatura de specialitate: 10 mg (RAPOPORT; S. M., (1968); 1,1 mg (UNDERWOOD, 1977). Ca și constituent tisular se întîlnește doar în urme. Spre exemplu, conținutul în mușchiul proaspăt este de 0,2 μg% (Ch. KAYSER, 1970).

Încă în 1927, G. BERTRAND, citat de von HERALD ACHENBACH, 1972, dă următoarele concentrații tisulare: 25 μg% țesut uscat de ficat, 35 μg% pancreas, 47 μg%, splină, 25μg%, rinichi, 0,4—1,2 μg% ser.

Cercetări ulterioare (MERTZ, D. P. și colab., 1968) au evidențiat nivele tisulare relativ mai ridicate în hipofiză, suprarenale, pancreas și tiroidă.

Mai mult decît în cazul altor oligominerale, concentrația Co în organism este dependentă de aportul exogen. Spre exemplu, concentrația sa în ficat crește cu mult, de peste 10 ori, printr-un aport suplimentar, dar excesul nu poate fi utilizat în sinteza vitaminei B_{12}. UNDERWOOD, 1977, a demonstrat la rumegătoare că un conținut scăzut de Co în ficat nu este însoțit întotdeauna de semnele clinice ale carenței, dimpotrivă aceasta se poate instala, uneori, în condițiile în care Co hepatic e prezent în concentrații mari. Injectarea vitaminei B_{12} este capabilă să prevină carența de Co, fără a modifica concentrația sa hepatică. Aceste argumente vin în sprijinul afirmației că nivelul Co hepatic nu este un indicator sigur al deficitului de Co. Mai mult Co hepatic, sub formă de vitamina B_{12}, variază cu conținutul total al Co din organism. În suficiență, practic toată cantitatea de Co hepatic se găsește sub formă de vitamină B_{12}, iar în carență, numai o cincime este sub formă de vitamina B_{12}, ridicînd ipoteza că deficitul afectează cobaltul vitaminic și nu atît pe cel nevitaminic.

Concentrația Co în sînge este prezentată în literatura de specialitate controversat; valorile fiind diferite, probabil datorită metodelor de determinare utilizate: 0,018; 0,17—1,5; 4,3 μg/100 ml. Se găsește în cantități mai mari în hematii decît în plasmă.

Concentrația sanguină este deci un parametru prea puțin precis pentru a i se acorda valoare diagnostică. În schimb, scăderea concentrației vitaminei B_{12} în sînge la aproximativ 0,2 μg/ml poate constitui un test mai fidel al deficitului de Co.

În natura anorganică, Co se găsește mai frecvent sub formă de săruri complexe de As și Ni, constituind pentru animal și organismul uman un aliment vital.

Scanned with OKEN Scanner

Necesarul în Co pentru om nu este precizat. RAPOPORT, 1966, îl apreciază între 0,5—1 μg/zi. Popoarele occidentale beneficiază prin alimentația zilnică de o cantitate medie de 5—7 μg, cantitate care asigură pe deplin necesitățile (Ch. KAYSER, 1970).

Dealtfel, la om, nu este cunoscută o carență propriu-zisă de Co, el fiind fiziologic activ sub formă de cianocobalamină. Omul utilizează vitamina B_{12} sintetizată de către rumegătoare și de bacterii, el nefiind capabil să sintetizeze vitamina B_{12} din Co alimentar.

Aportul zilnic de vitamină B_{12}, recomandat de raportul experților FAO/OMS 1970, reiese din fig. 17.

Conținutul în Co al alimentelor vegetale depinde de bogăția solului în metal. Cel mai ridicat conținut în Co îl au produsele vegetale verzi, legumele foi (spanac 0,4—0,6 ppm, varză 0,2 ppm), iar cel mai scăzut, legumele rădăcinoase și cerealele (semințele de grîu, 0.01, iar făină albă 0,003 ppm).

În laptele de vacă, cantitatea de cobalt este de asemenea redusă, cu o medie de 0,6 μg/l, față de colostru care conține de 4 pînă la 10 ori mai mult. Adaosul oral sau parenteral crește cantitatea de Co în lapte. Ca și concentrația sanguină, nivelul Co din lapte nu exprimă starea de suficiență sau deficiență pentru organism, avînd valoare doar concentrația vitaminei B_{12}.

Media normală de vitamină B_{12} în laptele de vacă este de 6,6 μg/l și de 0,41 μg/l în cel de femeie. Nivelul vitaminei B_{12} din laptele de vacă crește prin adaosul de Co într-o alimentație carențată, dar nu se modifică în cadrul unei alimentații suficiente. Un

VÎRSTA	Aport zilnic recomandat în μg
0—12 luni	0,3
1 3 ani	0,9
4—9 ani	1,5
10 ani	2,0
Sarcină	3,0
Alăptare	2,5

Fig. 17. **Cantități zilnice recomandate de vitamină B_{12}, după OMS, 1970.**

Scanned with OKEN Scanner

aliment mai bogat în Co este ficatul (20 μg/100 gr). Alimentele uzuale conțin mai mult Co decît este necesar pentru sinteza vitaminei B_{12}, așa încît cazuri veritabile de carență la om și la animal nu sînt citate.

Cobaltul este prezent chiar și în aerul orașelor industriale, astfel că, într-o atmosferă intens poluată, poate fi absorbit și pe cale respiratorie.

METABOLISMUL ȘI INTERRELAȚIILE COBALTULUI CU ALTE ELEMENTE

Calea de absorbție naturală este cea intestinală. La om, 90% din Co ingerat este absorbit. Calea principală de excreție este cea urinară, 70% din cantitatea absorbită fiind excretată prin rinichi. O cantitate neglijabilă doar de 15% se elimină prin fecale și bilă (HARP, SCOULAR, 1952, citați de Ch. KAYSER). La fetițe impubere, excreția este diferită, și anume 90% este eliminat prin fecale și 10% prin urină (UNDERWOOD, 1977).

Absorbția variază cu regimul alimentar, pH gastric și duodenal, fiind crescut în carențele de Fe.

Cercetări întreprinse cu izotopi radioactivi au demonstrat că ^{60}Co injectat i.m. este absorbit rapid: în primele 6 ore 80%, iar în 24 ore pînă la 90%. Excreția urinară este relativ rapidă, eliminîndu-se, după 5 zile, 5,2 μmol și doar 5,8 μmol, după 10 zile. În fecale, se află 0,44 μmol, după 5 zile, și 0,58 μmol, după 10 zile. Procentul de 4,4% din doza injectată, găsită în fecale, demonstrează că pierderea pe această cale este mică (L. S. VALBERG, 1969).

Mecanismul intim al absorbției intestinale nu este cunoscut, date experimentale venind să demonstreze faptul că ar exista o cale comună de absorbție cu Fe, ridicînd ipoteza unui sistem comun de transport prin mucoasă. În carența de Fe se semnalează și o accentuare a absorbției Co, iar în excesul de Co o micșorare a absorbției de Fe, fără să se constate o scădere a absorbției Co la persoanele cu Fe normal. Acest mecanism ar fi posibil prin saturarea sistemului de transport prin mucoasa intestinală, care este același. Faptul că absorbția Co a fost găsită scăzută numai la pacienți carențați în Fe nu și la cei cu Fe normal, sugerează că mecanismul major al absorbției Co poate fi difuziunea, în timp ce în carența de Fe, transportul mediat de purtător este mai important.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbția maximă are loc la nivelul jejunului și chiar în cazul unei resorbții inhibate de Fe, cea a Co este satisfăcătoare.

Organismul uman nu reține decît foarte puțin Co și această fracțiune minimă nu are utilizare fiziologică, pentru că organismul nu poate sintetiza vitamina B_{12} (vezi fig. 18).

Cu ajutorul izotopilor de ^{58}Co, studii cinetice au arătat un timp de înjumătățire de aproximativ 6 ore. După resorbție urmează transportul în fracțiunile albuminice și alfaglobulinice ale plasmei, cu ulterioară eliminare rapidă renală. După 24 ore, se găsește în urină un procent de 64—67%, iar după 120 ore, o cantitate de 83% din doza administrată (WEISSBECKER, L., 1950).

Interrelațiile Co cu celelalte oligominerale sînt mai puțin bine cunoscute în literatura de specialitate. Relațiile metabolice între Fe și Co sînt însă evidente, iar participarea celor 3 oligominerale (Fe, Cu și Co) în procesul de eritropoieză este recunoscută.

Co pare să favorizeze utilizarea Fe în sinteza hemoglobinei. Adăugat rației alimentare provoacă o creștere a numărului de hematii la animalele anemice și o poliglobulie la subiecții normali. Descoperirea Co ca și element constitutiv al vitaminei B_{12} lărgește rolul pe care-l deține în patogenia diverselor anemii, alături de Fe. Fierul este integrat în molecula de hemoglobină grație acțiunii conjugate a *factorului intrinsec* de origine gastrică și a *factorului extrinsec*, în care vitamina B_{12} și acidul folic sînt constituienți esențiali.

Hematopoieza este un proces foarte complex: pe de o parte vitaminele hematopoietice aduse prin alimentație își dobîndesc proprietățile lor după ce s-au combinat cu suporturile minerale (fosforilare) și organice (acizi aminați), proces în care unele glande endocrine (corticosuprarenale) joacă un rol capital. Pe de altă parte, factori cu specificitate hematopoietică nu pot fi elaborați decît plecînd de la unele substanțe aduse tot din afară: Fe, Cu, Co (factor extrinsec) (ASCHKENASY, citat de Ch. KAYSER, 1970).

Date experimentale (POLLACK, 1965) au dovedit analogia ce există între absorbția intestinală a Fe și Co. Cobaltul are în plus avantajul că nu se fixează pe proteinele serice, este rapid eliminat prin rinichi în majoritatea sa, concentrația urinară fiind direct proporțională cu cantitatea absorbită, cu condiția ca funcția renală să fie bună. Avînd la bază aceste date experimentale, autori canadieni VALBERG, L. S. și colab., (1969) și apoi autori francezi, J. J. VIALA și colab. (1975) utilizează pentru studiul absorbției Fe o metodă rapidă și ușoară, cea a *testului de eliminare urinară a radiocobaltului*. Tehnica constă în măsurarea procentajului de eliminare a ^{58}Co timp de 6 ore, după administrarea unei doze test. Iradierea este foarte

Scanned with OKEN Scanner

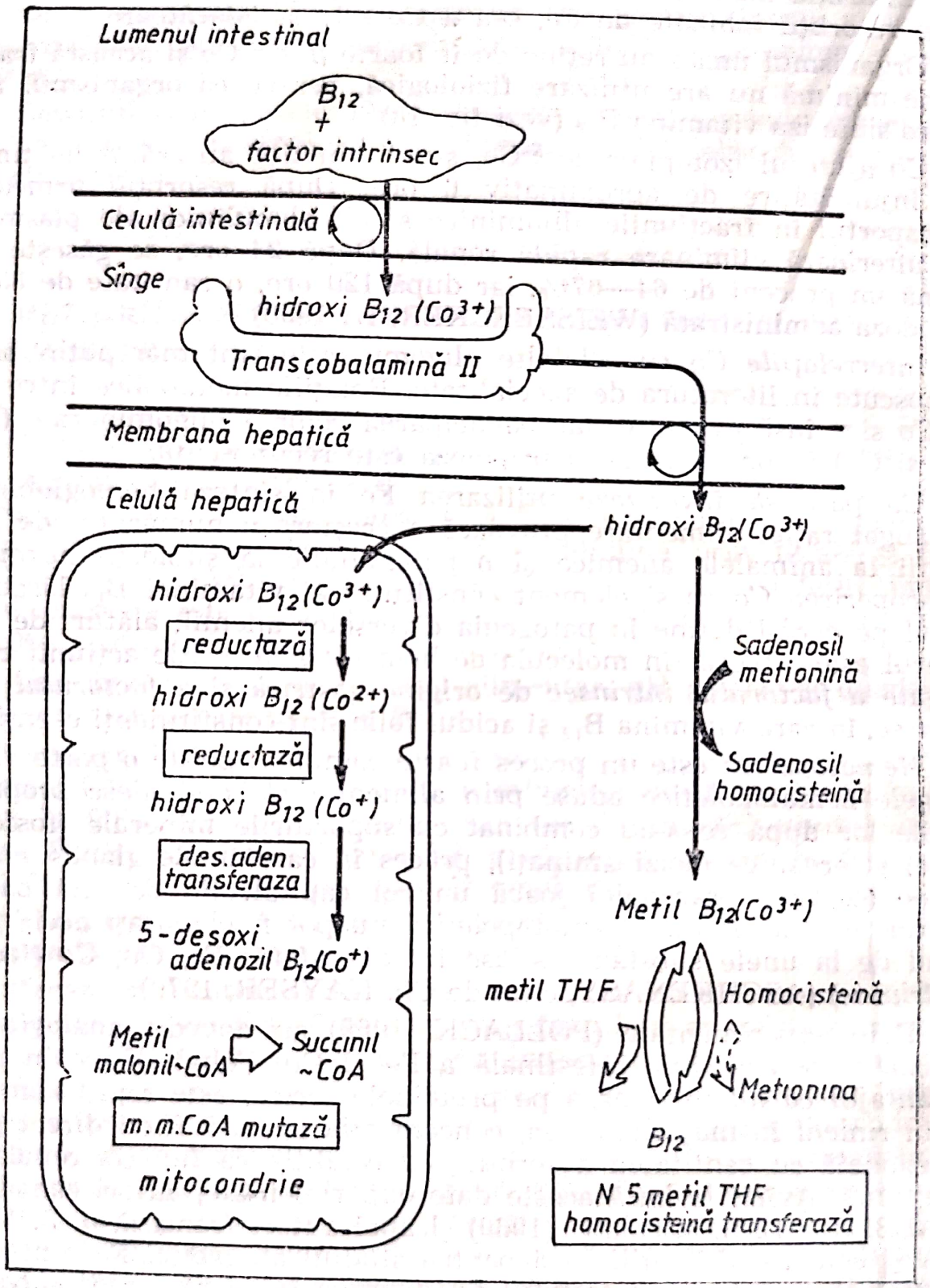


Fig. 18. **Metabolismul cobaltului, după A. Favier, 1980.**

Scanned with OKEN Scanner

slabă, radioactivitatea se elimină 90% în mai puțin de 10 zile, restul dispare cu o perioadă biologică de 30 zile.

Eliminarea urinară de ^{58}Co este abundentă cînd rezervele de Fe sînt scăzute sau, invers, ea corespunde avidității pentru Fe care se observă în sideropenii. După VIALA, J. J., 1975, Co intră în competiție cu Fe la nivelul celulei intestinale mai mult în momentul captării Fe din lumenul intestinal decît în timpul transportului Fe de-a lungul enterocitului pînă în plasmă. În sideropeniile experimentale se remarcă o creștere a absorbției Fe, care se însoțește de o creștere concomitentă în absorbția Co. VALBERG (1969) a stabilit în carențele marțiale o corelație directă între absorbția Fe și eliminarea Co, coeficientul de corelație fiind de 0,85 q, cu $P>0,001$, conferind acestui test o valoare semiologică importantă de apreciere a absorbției digestive a Fe în carențele marțiale.

Testul cu cobalt s-a dovedit un mijloc foarte sensibil de apreciere a sideropeniilor discrete, chiar înainte de scăderea patentă a sideremiei sau apariția anemiei. El poate substitui tehnicile complexe de măsurare a absorbției fierului.

În anemiile hipocrome hiposideremice testul indică importanța rezervelor de Fe ale organismului: eliminarea urinară a Co este mare cînd rezervele de Fe sînt scăzute și invers. Toate anemiile hipocrome hiposideremice de etiologie variată: pierderi de sînge, carență de aport sau exces de necesități cum ar fi graviditățile repetate, perioadele de creștere accentuată din copilărie etc. comportă o eliminare net crescută a ^{58}Co. Testul la Co este pozitiv, cu excepția cazurilor supuse anterior tratamentului marțial sau transfuziilor sanguine.

Cînd depleția de Fe, atestată printr-o feritină serică scăzută, nu se acompaniază de o eliminare crescută de Co, se va bănui o malabsorbție intestinală, ca în boala coeliacă sau maladia Crohn. Dar chiar și fără o sideropenie patentă, cu feritina în limite normale, P. J. WEILLER (1981) întîlnește în sindroamele de malabsorbție un test de Co negativ. În cea mai mare parte a cazurilor, aceasta reprezintă un epifenomen legat de cauză. Dar se pot întîlni maladii coeliace care se prezintă ca și anemii hipocrome hiposideremice, microcitare. Asocierea unei concentrații foarte scăzute de feritină cu o reducere a eliminării Co urinar ar fi un argument care decide pentru o biopsie intestinală.

Același fenomen, slaba eliminare a Co, se întîlnește și în anemiile inflamatorii, prin acestea înțelegîndu-se anemiile hipocrome hiposideremice, care comportă o supraîncărcare a măduvei osoase

Scanned with OKEN Scanner

în Fe extraeritroblastic, ce însoțesc bolile infecțioase inflamatorii prelungite. Eliminarea de Co devine un parametru care se poate integra la anomaliile biologice diverse ce definesc sindromul inflamator.

Practic, testul la ^{58}Co are valoare în diagnosticul anemiilor hipocrome și hiposideremice, fiindcă permite să se diferențieze rapid pe de o parte, sideropeniile prin fugă hemoragică, exces de necesități, carență de aport, iar pe de altă parte, cele din procesele inflamatorii cronice sau din malabsorbțiile intestinale. În absența carenței de fier, testul traduce mai puțin fidel comportamentul Fe. În situații diverse, care se însoțesc cu o tulburare a metabolismului Fe, dă rezultate omogene. SORBIE, citat de J. J. VIALA, 1975, notează test normal cînd rezervele de Fe sînt și ele normale, în timp ce există o hiperabsorbție a radiocobaltului cînd rezervele de Fe sînt fie diminuate fie, dimpotrivă, crescute.

În unele ciroze cu siderază hepatică, rezultatele pledează în favoarea hiperabsorbției, fără să se cunoască mecanismul, presupunîndu-se tulburarea funcției enterocitului, insuficiența pancreatică asociată, anastomoza portocavă spontană sau chirurgicală.

În hemocromatoză, adesea absorbția Fe, analog cu testul la Co, a fost găsită crescută chiar înainte de sîngerare. Acest argument face să se aprecieze testul la Co ca și o metodă de depistare a purtătorilor heterozigoți ai tarei în familia acestor bolnavi.

Numeroase cercetări vin să studieze mecanismul de absorbție a Co și Fe, a căror cale pare să fie comună, Co fiind competitiv cu Fe descrește absorbția acestuia. Factorii care afectează absorbția unuia, afectează semnificativ și absorbția celuilalt. Absorbția Co este dependentă de mecanismele fiziologice care cresc absorbția Fe, dar nu și de cele care o inhibă.

Configurația electronilor de Fe și Co este foarte apropiată, fiecare element are doi electroni în afară și 14—15 în interior. Aceste similitudini fizico-chimice sugerează că Co și Fe competiționează pentru locuri identice pe o proteină care a crescut sau a inhibat absorbția de Fe. GRANICK, S. (1956), citat de S. G. SCHADE (1970) a arătat că feritina este un reglator esențial în absorbția Fe.

Mulți investigatori au postulat faptul că Co saturează feritina făcînd-o inutilizabilă pentru Fe. Incorporarea redusă a Co în feritină dovedește că nu proteinele au fost calea comună pentru absorbția de Co și Fe și a adăugat dovezi pentru ipoteza că feritina servește mai mult ca depozit decît ca reglator primar al absorbției de Fe. Lipsa incorporării Co în feritină explică scăderea mai puțin marcată a absorbției de Co în condițiile în care absorbția de Fe este

Scanned with OKEN Scanner

foarte diminuată și indică de asemenea faptul că ea nu este implicată în nici un mecanism absorbtiv comun. Capacitatea feritinei de a reține Fe absorbit în celulele intestinale poate să scadă absorbția Fe dar nu și pe cea a Co. Absorbția de Co nu este întotdeauna scăzută în condițiile în care se reduce absorbția de Fe.

Pentru a determina dacă Co scade absorbția de Fe, făcînd Fe intraluminal mai puțin asimilabil, s-a studiat efectul *acidului ascorbic* asupra absorbției Fe (VALBERG, L. S., 1979). Acidul ascorbic potențează absorbția Fe datorită întîrzierii în formare a complexelor de Fe trivalent, insolubil în lumenul intestinului subțire. Co, în contrast cu Fe, este mai stabil în stare bivalentă, acidul ascorbic nu reușește să crească absorbția sa, ceea ce s-ar explica prin faptul că nu este necesar un agent reducător pentru menținerea ionilor de Co într-o formă solubilă în secrețiile gastrointestinale.

Interferența mutuală a Fe și Co în absorbție poate fi explicată prin coprecipitare, mai puțin probabil la concentrații mici, fiind diluate în secrețiile intestinale.

Acidul ascorbic reduce evident cantitatea de Fe din fecale dar nu are efect asupra excreției intestinale de Co.

Adăugarea unui exces de acid ascorbic la doza test de Co și Fe care asigură cantitatea suficientă pentru chelarea și reducerea ambelor metale dovedește că Co a produs o scădere marcată a absorbției Fe în prezența acidului ascorbic. Această constatare indică faptul că Co nu a scăzut absorbția Fe prin legarea chelatorilor intraluminali sau prin folosirea agenților reducători care au acționat asupra Fe (CONRAD, M. E., 1968).

Interrelațiile Co cu alte oligominerale sînt prea puțin lămurite. Absorbția digestivă a *cuprului* nu este frînată de către excesul de Co, deci în procesul de absorbție între aceste două metale nu există raporturi de competiție sau antagonism. SCHADE, S. G. (1970) a observat ameliorarea parțială a unor stări carențiale de Co prin administrarea sărurilor de Cu. Animalele hrănite timp de 6—10 luni cu un regim deficitar în Co și Cu, dar tratate cu $CoSO_4$ sau cu vitamina B_{12} nu au făcut hipocuproză.

În ultimul deceniu, studii pe animale semnalează relații între Co și *titan*, în sensul că administrarea îndelungată a $CoSO_4$ crește concentrația de titan (KICINA și GHIDRANOVICI, citați de GHERGARIU, S., 1972).

În schimb, aportul de Co în hrană influențează negativ concentrația de *seleniu* în cord și mușchii scheletului la oi (UNDERWOOD, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

ROLUL BIOLOGIC ȘI FUNCȚIILE COBALTULUI ÎN ORGANISM

Cobaltul își exercită *rolul său biologic* la om în principal prin intermediul vitaminei B_{12} din care face parte, importanța sa vitală constînd în efectul său ca și *grupă funcțională a vitaminei* B_{12} și a *coenzimelor de vitamină* B_{12}. El catalizează o serie de reacții sistemice importante pentru organism și facilitează sinteza și descompunerea legăturii metilice, de exemplu, reacția de la metilmalonil CoA la succinil CoA (RAPOPORT, 1966). De asemenea Co este necesar ca și catalizator într-o serie de alte reacții enzimatice, spre exemplu, glicilglicindipeptidaza, carboxipeptidaza A, betahidroxibutiratdehidrogenaza etc. Parțial este capabil de a prelua rolul altor ioni bivalenți în activitatea unor reacții enzimatice. Spre exemplu, reacțiile carboxipeptidazei, a aldolazei și carboanhidrazei, fosfatazei, alcooldehidrogenazei și fosfoglucomutazei, care, în mod normal, sînt activate de către Zn^{2+} sau/și Mg^{2+}.

Rolul esențial al Co la animale (rumegătoare) constă în participarea la sinteza vitaminei B_{12}, a cărei producere de către microorganismele intestinale este condiționată de prezența unei anumite cantități de Co.

Efectele biologice ale Co depind de dozele ingerate și sînt modificate de prezența aminoacizilor și a grupărilor sulfhidril, cu care formează complecși chelați.

Faptul că deficitul de Co la rumegătoare se însoțește de o întîrziere în creștere ridică ipoteza participării directe a Co în *sinteza proteinelor*. Alți autori atribuie fenomenului tulburării în *neoglucogeneză,* care se manifestă clinic prin inapetență și consecutiv întîrziere în creștere.

La om, se constată, ca și în deficitul de acid folic, o eliminare urinară mult crescută de *acid formiminglutamic* (FIGLU) care sugerează ideea utilizării acestui fenomen ca și indicator precoce al carenței de cobalamină.

Prin intermediul vitaminei B_{12}, cobaltul are un rol esențial în *eritropoieză*, fiind necesar în sinteza acidului timonucleic. Alături de Fe și Cu, Co intervine direct în hematopoieză, în doze mici o stimulează, în doze mari și prelungite provoacă nu numai o eritropoieză foarte activă pînă la policitemie, ci chiar o agranulocitoză. În combinații complexe cu Fe și Cu, Co se utilizează sub formă de clorură sau sulfat în tratamentul anemiilor.

Scanned with OKEN Scanner

VARIAȚII PATOLOGICE

Manifestările patologice ale *deficitului de Co* au fost semnalate încă în urmă cu un jumătate de secol, avînd caracter endemic, la animalele care păşteau pe soluri sărace în cobalt. Boala este denumită sub diferiți termeni după zonele de pe glob unde s-a descris: *coast disease* (boală de coastă), *wasting disease* (marasm), *pining* (lîncezeală), simptomatologia fiind aceeași: întîrziere în creştere, lipsa de energie, pierderea treptată a apetitului pînă la anorexie, cu scădere în greutate pînă la emaciere. Diareea accentuează deshidratarea, pielea devine solzoasă, firul de lînă friabil. Apar uneori chiar parapareze. Anemia este de tip hipocrom, normo- sau microcitară, după specia de animal. Mac PHERSON şi colab. (1976) constată în carența experimentală o scădere a hemoglobinei pînă la 4,9—5,8 gr/100 ml şi a hematocritului pînă la 18%.

Animalele carențate prezintă o susceptibilitate crescută la infecții. Se remarcă hemosideroza splinei, ficatului şi a rinichiului, uneori hipoplazia măduvei hematogene, cu depozitare exagerată de Fe. Scăderea cantității de Co duce la imposibilitatea sintezei bacteriene a vitaminei B_{12} în tubul digestiv, în consecință se ajunge la o hipovitaminoză B_{12} cu concentrații foarte scăzute în ser şi țesuturi, parametru important de diagnostic pentru aprecierea deficitului de Co în organism. Alte modificări ce caracterizează sindromul umoral sînt scăderea treptată a glicemiei, a acidului ascorbic, a tiaminei, creşterea fosfatazemiei şi a piruvatului plasmatic.

Pentru diagnosticul de carență, în afară de concentrația vitaminei B_{12} în sînge sau ficat, RUSSELL şi colab. conferă valoare diagnostică concentrației urinare de FIGLU, care creşte de la 0,05 pînă la 0,31 μmol/ml, la oi.

Determinarea cantității de vitamină B_{12} din fecale este, de asemenea utilă pentru diagnostic, valoarea normală fiind de 2,27—2,77 μg/zi (JONES O. H., 1970). Proba terapeutică întăreşte diagnosticul în sensul că simptomele se influențează prompt după administrarea Co sau a vitaminei B_{12}.

Prevenirea şi tratarea carenței de Co la animale se poate face prin fertilizarea păşunilor cu săruri de $CoSO_4$, superfosfat sau clorură de Co; administrarea orală sub formă de oxid sau $CoCl_2$ în doze repetate, deoarece Co nu se acumulează într-un organ de depozit ca alte oligominerale; administrarea parenterală a vitaminei B_{12}, este mai puțin eficientă şi mai costisitoare.

Existența unei carențe de Co la om nu se cunoaşte. În unele regiuni ale U.R.S.S. s-a semnalat o corelație între *guşa endemică* şi

Scanned with OKEN Scanner

concentrația de Co în sol, alimente și apă. Prezența vitaminei B_{12} în alimentația normală asigură aportul de Co necesar pentru organismul uman.

În 1849, ADDISON descrie o formă de anemie ce apare la maturi, mai cu seamă la vîrstnici, cu evoluție lentă spre deces în cîțiva ani, *anemia pernicioasă*.

În 1926, MINOT face dovada că această anemie poate fi vindecată printr-o hrană bogată în ficat. CASTLE evidențiază prezența în ficat a unei substanțe cu rol terapeutic capabilă să amelioreze anemia pernicioasă, susținînd că aceasta nu este cauzată de un deficit alimentar ci este produsă prin defectul în secreția gastrică a unui factor intrinsec necesar pentru absorbția și utilizarea în intestinul subțire a unui alt factor alimentar „factorul extrinsec". Acest factor extrinsec izolat din ficat este o substanță ce conține Co, de unde denumirea de cianocobalamină sau vitamina B_{12}. Deși natura factorului intrinsec este încă necunoscută, bolnavii sînt remiși și menținuți în viață cu o injecție de vitamină B_{12} tot la două, trei săptămîni.

Deși Co nu pare să dețină un rol fiziologic pentru organismul uman decît prin intermediul vitaminei B_{12}, cercetări recente de biochimie genetică, din ultimii ani, care au abordat studiul patologiei ereditare a metabolismului oligoelementelor metalice (FAVIER, A. și colab., 1980) descoperă unele anomalii ereditare care interesează metalul însăși. Vitamina B_{12} intervine în funcționarea a două enzime principale: metilhomocisteintransferaza și metilmalonilmutaza a căror patologie ereditară corespunde homocistinuriei și respectiv acidemiei metilmalonice.

Acidemia metilmalonică poate prezenta diferite variante care se caracterizează prin semne clinice și biologice comune: acidocetoză, sensibilitate la infecții etc. Aceste variante pot fi: deficitul în metilmalonil Co A racemază, în metilmalonil Co A mutază, cobalaminadenosiltransferază, cobalamintransferază. Există și o formă care interesează chiar metabolismul cobaltului.

În realitate, deficitul în reductază este dat de absența enzimelor intramitocondriale care să permită reducerea Co trivalent în bivalent și apoi monovalent. Acest exemplu face dovada că metabolismul unui oligoelement, înțelegînd schimbările gradului de oxidare, sînt sub dependența enzimelor specifice. De asemenea, reiese faptul că pentru a putea exclude cu certitudine absența tulburărilor de metabolism a oligoelementelor într-un număr mare de cazuri, simpla determinare a concentrației plasmatice nu este suficientă.

Practic, *toxicitatea Co* este puțin importantă pentru om și animale. Acestea tolerează doze relativ mari de Co fără să apară reacții

Scanned with OKEN Scanner

adverse. După SCHROEDER și colab. (1970), regimurile alimentare curente ale populației nord-americane conține 150—160 μg Co, ceea ce revine la 0,2 pînă la 0,4 mg/kg hrană uscată. În situații anormale, cînd aportul alimentar depășește limitele extreme de 200—300 mg/kg sau, dimpotrivă, nu se asigură nici 25—30 mg/zi, pot apărea manifestări patologice de intoxicație sau de carență. În condiții naturale nu se întîlnesc doze atît de mari care să depășească de 100 ori normalul, *intoxicația* fiind cel mai adesea accidentală.

Efectele adverse care pot apărea la animalele hrănite timp îndelungat cu furaje prea îmbogățite în Co nu sînt întru totul caracteristice: diaree cronică, inapetență cu scădere în greutate, redoare, incoordonare a mișcărilor și tremurături musculare, păr mat și decolorat, așa încît diagnosticul prezumtiv trebuie confirmat prin dozarea Co hepatic și din ser. Fenomenele toxice, obținute prin excesul de Co, sînt consecința inhibării unor sisteme enzimatice (succindehidrogenaza, citocromoxidaza, catalaza) sau substituirii Mg cu Cu în unele sisteme enzimatice.

Prin perturbarea hematopoiezei apare policitemie, reticulocitoză, creșterea volemiei și hiperplazia măduvei osoase, cu activitate eritropoietică extramedulară, mai ales la nivelul ficatului sau a splinei. Efectul policitemic al Co nu se obține în prezența deficitului de Fe și Cu sau după îndepărtarea splinei. Apariția policitemiei mai poate fi redusă sau chiar împiedicată prin extract de ficat, cistină, cisteină, metionină, histidină, zinc, mangan sau vit. C. Adăugarea în ratia alimentară a metioninei în concentrație de 0,5—1% înlătură complet efectele toxice.

Prin analogie între policitemia cobaltică și cea de altitudine s-au întreprins cercetări suplimentare la iepuri, care au demonstrat acțiunea hipoxiantă ca mecanism comun de producere (YASTREBOV, 1966, citat de UNDERWOOD, 1977).

Printre efectele toxice pe care Co le poate exercita s-au semnalat și leziuni cardiace. Șobolanii care au primit Co în exces timp de 3—4 săptămîni au prezentat, pe lîngă inapetență, parapareză, paraplegie și tahipneee cu alterări cardiace: hipertofie cardiacă, hidropericard, leziuni pericardice endo- și miocardice cu traducere ECG (MONHINKIN și colab., 1970).

În clinica umană s-au descris asemenea *miocardiopatii la persoane consumatoare de bere* în cantități mari. Între anii 1964—1965, SULIVAN, F. J. (citat de von H. ACHENBACH, 1972) semnalează un număr mare de îmbolnăviri cu o simptomatologie asemănătoare celei din beri-beri, din miocardoza alcoolică sau din insuficiența cardiacă mixedematoasă. Bolnavii proveneau din împrejurimile orașului Omaha (SUA) și Quebec (Canada), în total un număr de 112, din-

Scanned with OKEN Scanner

tre care au decedat 50 încă în primele 72 ore, cu toată terapia intensivă instituită. Ceea ce a atras atenția autorului a fost apariția endemică la bolnavii alcoolici și anume la băutorii de bere, fapt care a pledat pentru o intoxicație alimentară. Ca noxă declanșantă s-a evidențiat adausul de Co în bere, metalul fiind utilizat în procesul fabricării, pentru efectul său spumant. El se adaugă în cantitate de 10 mg $CoSO_4$/l pentru a se obține stabilirea spumei de bere. După interzicerea adausului de Co, unii bolnavi și-au recuperat complet funcția cardiacă, alții, în schimb, au rămas cu fenomene de insuficiență cardiacă cronică. Se pare că severitatea leziunilor miocardice este dependentă de vîrstă înaintată și de deficitul proteic (RONA, G., 1971). Boala apare exclusiv la alcoolicii cronici care, în decurs de 14 zile, dezvoltă dispnee, tahipnee la cele mai mici eforturi, ortopnee pronunțată. Progresiv apare cianoza, cu dureri abdominale epigastrice. Clinic se semnalează cardiomegalie cu ritm de galop și instalarea rapidă a hepatomegaliei. În ciuda edemelor periferice și a stazei pulmonare cu creșterea presiunii venoase centrale, ca semne a unei insuficiențe cardiace totale grave, greutatea corporală este scăzută. Se instalează treptat o slăbiciune musculară pînă la letargie. La unii bolnavi, s-a constatat și apariția gușei. Modificările biochimice se caracterizează prin poliglobulie cu hematocritul crescut, sideropenie; lipidele totale și colesterolul seric mult crescute. Concordant cu cardiohepatomegalia sînt prezente valori ridicate de transaminaze și LDH, cu modificări ușor patologice a bilirubinemiei și un timp de protrombină prelungit. Alcaloza metabolică a fost regulat întîlnită. ECG este caracteristică: tahicardie la eforturi foarte mici, voltaj scăzut, modificări de undă P, tulburări nespecifice de repolarizare, parțial depolarizări septale anormale. Rareori aritmii. Studiile hemodinamice evidențiază valori crescute ale presiunii ventriculare și atriale drepte cît și a presiunii diastolice din ventriculul stîng, în prezența unei presiuni aortice sistolice scăzute. După administrarea glicozidelor, a vitaminei B_1 și a diureticelor nu s-a putut obține un efect terapeutic. Uneori, evoluția foarte rapidă a dus la deces după cîteva ore de insuficiență cardiacă.

La *necropsie*, se întîlnesc modificări tipice în cord, ficat, tub digestiv, plămîn și tiroidă. La nivelul cordului, pe lîngă o colecție pericardică, pot fi prezente modificări edematoase ale endo- și epicardului. Gradul de hipertrofie a miocardului este variat, uneori poate lipsi. Inima este flască și dilatată, țesutul adipos epicardiac redus. Histologic (WELLMANN, K. F., 1968; AUGER, H., 1967) descriu focare de degenerare diseminate, uneori confluente cu formări de vacuole în celulele miocardice și foarte adesea lipsa reacțiilor inflama-

Scanned with OKEN Scanner

torii de însoțire. Uneori, o scădere a numărului de miofibrile cu pierderea striațiunilor transversale. Prin tehnicile histochimice se pune în evidență în celulele musculare, material PAS pozitiv, creșterea grăsimilor neutre. Alături de miofibrile fragmentate și sarcomere diferite, se evidențiază o dilatare exprimată a reticulului sarcoplasmatic. Mitocondriile prezintă modificări semnificative: numărul absolut redus cu semnele unei ușoare dilatări pînă la deformări severe cu pierderea crestelor, degenerare vacuolară, depozitare de corpusculi omogeni întunecați. În membrana celulară și în corpusculii Golgi nu s-au întîlnit modificări.

Modificările caracteristice atribuite miocardozei cobaltice au fost: apariția crescută a trombilor endomiocardici și din sistemul arterial, cu lipsa lor în circulația venoasă.

Ficatul este macroscopic mult mărit, volumul sanguin crescut, cu necroze diseminate centrolobulare. Conținutul intracelular de glicogen și grăsimi net crescut.

Tiroida este de culoare brun închisă cu creșteri parenchimatoase difuze pînă la nodulare. Coloidul foliculilor este scăzut. Histologic: tablou întîlnit în mixedem, uneori este foarte asemănător cu al unui adenocarcinom folicular tiroidian (BONEFANT, J. L., 1967).

Modificările pulmonare au reprezentat în parte exprimarea morfopatologică a insuficienței cardiace: stază pulmonară exprimată chiar cu componentă hemoragică.

În intestin, s-au găsit numeroase leziuni ale mucoasei, necaracteristice pentru o origine bacteriană, micotică sau virală.

Patogeneza miocardozei cobaltice întrunește mecanismele de producere din insuficiența de aprovizionare, de utilizare și din insuficiența primară de contracție, cunoscute în patologia umană (von HARALD ACHENBACH, 1972) (vezi fig. 19).

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Acțiunea *anticianură* a Co este cunoscută încă de la începutul secolului nostru. MEURICE (1900) a demonstrat că nitratul de Co 50 mg/kg, injectat subcutanat, administrat preventiv cu 5 minute înaintea cianurei de potasiu, permite, la iepure, să se neutralizeze 1—3 doze mortale. Dar cantitatea necesară de săruri minerale de Co pentru a obține efectul antidot eficace s-a dovedit toxică pentru om.

Scanned with OKEN Scanner

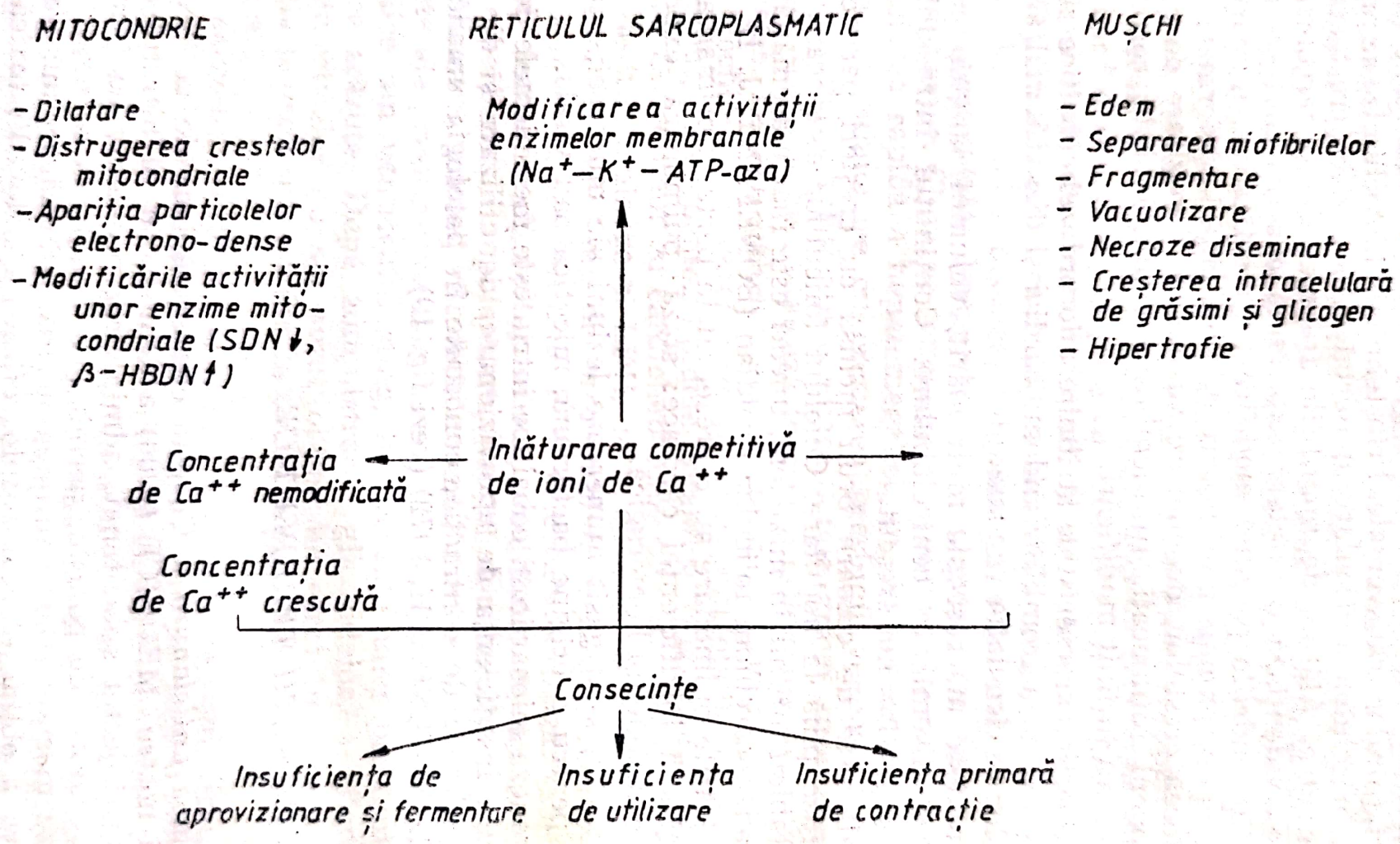


Fig. 19. Principalele efecte ale cobaltului asupra inimii, după von H. Achenbach, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

Mai tîrziu, MUSCHETT și colab. (1952) raportează rezultatele obținute în intoxicația cianhidrică prin utilizarea hidroxocobalaminei. În doză de 250 mg/kg protejează șoarecele contra unei doze mortale de cianură.

În 1958, V. PAULET publică studiile sale asupra acțiunii antidot a sărurilor organice de Co (gluconat, glutamat) a căror toxicitate s-a dovedit mult inferioară sărurilor minerale, fiind mai puțin ionizate și cu disociație mai lentă. Se perfuzează simultan la cîine o soluție de cianură de sodiu, 0,1 mg/kg/minut și prin altă venă o soluție de gluconat de Co 0,30—0,80 mg/kg/minut. În condiții normale, perfuzia de cianură provoacă moartea după 7—8 minute, prin oprirea respirației. Sub protecția sărurilor de cobalt, perfuzia a putut fi continuată timp îndelungat, în funcție de cantitatea de gluconat injectată. Acțiunea curativă imediată a sărurilor de Co se explică prin fixarea CN^- de către ionii de Co^{2+} și formarea de cobaltcianuri.

Un antidot mai eficace s-a dovedit chelantul EDTA Co_2 *(etilen-diamino-tetraacetat dicobaltic)*. Acesta produce în organism o ionizare a Co convertit în sare, cu formare de chelat monocobaltic: $EDTACo_2 \longrightarrow EDTACo^{--} + Co^{++}$. Anionul chelat $EDTACo^{--}$ fixează CN mult mai încet, dar are marele avantaj, pe de o parte, de a nu fi metabolizat și, pe de altă parte, de a fi eliminat prin urină sub această formă, constituind o cale de excreție a toxicului. Aceste două acțiuni conjugate conferă $EDTACo_2$ eficacitate remarcabilă în tratamentul intoxicației cianhidrice. Experimentat la cîine a fost foarte bine tolerat. Cunoscîndu-se faptul că omul tolerează doze relativ mari de Co și prin analogie cu $EDTACaNa_2$ care este perfect tolerat în tratamentul intoxicațiilor umane cu metale grele, se poate deduce că etilen-diamino-tetraacetatul dicobaltic va fi bine suportat de către om în dozele necesare pentru tratamentul intoxicației cianhidrice.

Ca și ion metalic Co este utilizat în terapie sub formă de sare organică, *gluconat*, în concentrație de 0,0225 gr/100 ml., cu acțiune catalitică precisă și utilă pentru organism, sub formă de fiole pentru administrare parenterală și ampule pentru administrare orală per linguală. H. PICARD (1973) apreciind efectele sale simpatico-reglatoare îl recomandă în *manifestări digestive de tip spastic* (crize de aerofagie, sughiț, spasm piloric etc.). De asemenea în spasme și blocaje vasculare, cu deosebire în manifestările de *arterită obliterantă* a membrelor inferioare. Se administrează, după gravitatea cazului, cîte 1—2 fiole gluconat de Co pe săptămînă intrafemural sau perifemural. Pentru a nu răni artera, autorul recomandă ca injecția intraarterială să fie urmată de 3 periarteriale. În măsura în care

Scanned with OKEN Scanner

obliterarea nu este prea avansată, rezultatele sînt bune, ducînd pînă la dispariția simptomelor sau cel puțin la atenuarea lor, cu creșterea indicelui oscilometric.

Sensibile la acțiunea Co și a asociației Co-Mn sînt spasmele arteriale periferice, ca cele din *boala Raynaud*. Posologia este fie 1—2 fiole, fie 1—2 măsuri perlinguale/săptămînă.

Patologia aparatului cardiovascular fiind adesea legată de dereglările sistemului neuro-vegetativ, care coordonează dinamica musculară a vaselor și cordului, cobaltul își are indicația fie izolat, fie în asociație cu manganul. Vasodilatația periferică observată în cobaltoterapie este un argument în plus pentru utilizarea sa în tulburările circulatorii arteriale. În *stările varicoase*, ar avea o acțiune preventivă, suprimînd senzația de greutate în gambe. În varicele constituite, care sînt în stare lezională ireversibilă, asociația Co-Mn nu poate decît să oprească extensia lor și să atenueze inconvenientele. Se recomandă în medie o măsură perlinguală pe săptămînă.

Tratamentul catalitic prin Co obține rezultate foarte bune în *dereglările funcționale neuro-vegetative:* aritmia extrasistolică ce traduce predominanța vagului asupra simpaticului și care se manifestă de obicei, la schimbări de poziție (ortostatism sau poziție declivă), se acompaniază adesea de aerocolie. Se ameliorează cu 1—2 măsuri perlinguale pe săptămînă. *Crizele de tahicardie paroxistică* reclamă 1—2 ampule prelinguale/săptămînă, în tratament prelungit. Chiar și în absența crizelor se indică a se lua cîte o măsură de Co-Mn/săptămînă și asociat o ampulă de Co tot la două săptămîni. Sindroamele anginoide, fără modificări ECG, se tratează ca și crizele de tahicardie. De asemenea, Co își găsește indicația în *coronarite*, prescriindu-se cîte două fiole perlingual/săptămînă.

Dacă tratamentul catalitic cu Co posedă o acțiune curativă în sindroamele cardiace funcționale, nu aceeași acțiune o îndeplinește în leziunile organice. Totuși întrebuințarea oligomineralelor bine alească în terapie crește șansa de reversibilitate a unor sindroame și activează cicatrizarea unor leziuni.

Ca și component al vitaminei B_{12}, cobaltul își găsește utilizarea sa plastică, nu numai catalitică, în tratamentul *anemiilor*. Aportul terapeutic mai poate fi asigurat și prin $CoCl_2$, recomandată de către ACHENBACH în doză care să nu depășească 0,5—5 mg Co/zi. (10 mg $CoCl_2 = 2{,}48$ mgCo^{++}).

Creșterea numărului de eritrocite în sîngele periferic prin intermediul Co are loc în două faze: a) În timpul injecției apare poliglobulina inițială care trebuie privită în context cu creșterea concomitentă a tensiunii arteriale, a hematocritului, a unei hiperglicemii, semne de stimulare nespecifică a simpaticului. Stimularea simpati-

Scanned with OKEN Scanner

cului a dus la golirea depozitelor sanguine (contracția splinei). Ipoteza a fost verificată în experiment pe animal; reacțiile nu se mai produc dacă se administrează concomitent ergotamină.

b) În faza a doua are loc o formare crescută de eritropoietină atît la nivelul rinichiului cît și extrarenal, de asemenea o inactivare a unui inhibitor de eritropoietină. Se presupune o maturizare accelerată a eritropoiezei printr-o sensibilitate crescută a celulelor măduvei osoase la eritropoietină. După 8 ore de la inj i.v. a Co se evidențiază o scădere semnificativă a Fe seric. Capacitatea totală de legare a Fe seric rămîne normală. Scăderea nivelului de Fe seric se explică prin trecerea sa în organele de depozit (ABSTROM, citat de von H. ACHENBACH, 1972).

În *tratamentul de lungă* durată cu Co se pot instala efecte secundare. La copil, s-a descris în special un *efect strumigen* care se poate manifesta clinic de la o ușoară hipofuncție tiroidiană cu strumă, pînă la tabloul tipic al unui mixedem (LITTLE, J., 1958, KLEINT, V., 1971). Se presupune ca și cauză o inhibiție în sinteza tirozinei. Folosirea trasorului radioactiv și datele histochimice au evidențiat inhibiția tiroziniodinazei de către cobalt (KLEINT, V., 1971).

O medicație prelungită poate duce de asemenea la instalarea unei *hiperlipemii* și *hipercolesterolemii* atît de exprimate încît unii autori au apelat la utilizarea Co experimental pentru obținerea hipercolesterolemiei. În experiment acut la animal hipercolesterolemia atinge maximum în ziua a 3-a, cînd cresc și betalipoproteinele în ser. Efectul de augmentare a lipidelor este direct proporțional cu doza administrată și nu s-a putut impiedica prin blocarea simpaticului. Apariției hiperlipemiei i se acordă interpretări diferite: fie printr-o leziune a celulelor alfa din pancreas și o tulburare a funcției hepatocitare (GOLDNER, M. G., 1952, citat de von H. ACHENBACH), fie prin eliberarea de către hipofiza posterioară a unui hormon lipidomobilizator, care mobilizează acizii grași.

Datele experimentale ale lui ZARAFONETIS, citat de von H. ACHENBACH, relatează o creștere a trigliceridelor de la 81 la 603 mg/100 ml, după 14 zile de tratament, la iepuri. Colesterolul seric a crescut în același experiment cu 200%, astfel că lipidele totale au ajuns la 1076 mg/100 ml, de la valoarea inițială de 236/100 ml. Aceste relatări nu concordă cu cele ale lui MUSCHETT, C. W. (1959) care a obținut scăderea hipercolesterolemiei și a aterosclerozei indusă alimentar la cocoș, prin administrarea $CoCl_2$.

STOCKINGER și WAGNER, citați de von H. ACHENBACH, remarcă o *creștere specifică a gamaglobulinelor* și *a acizilor neuroaminici* după administrarea de cobalt. Același autor relatează datele experimentale ale lui FIEDLER, WOHLLEBE și TAUBE, care au

Scanned with OKEN Scanner

urmărit influența Co asupra *coagulării*. După injecția de 2—5 mg cobalt-L-glutamat obține o reducere a coagulării de 2—5 ore, la iepuri. Dintre factorii de coagulare au fost găsiți scăzuți mai ales factorul V, VIII, și protrombina. După 24 ore, coagularea a revenit la normal. În trombelastrogramă apare între 1—10 ore un timp de reacție prelungit și o elasticitate diminuată sau chiar absentă a trombului. Prelungirea timpilor de trombină și tromboplastină este considerată de către autori semnul cel mai sensibil pentru o intoxicație acută de Co. Ca mecanism patogenetic ipotetic se presupune o structură modificată a moleculei de fibrinogen cu tulburarea consecutivă a polimerizării fibrinogenului (FIEDLER, H. și HOFFMANN, 1970). Se descrie o cumulare selectivă a Co în mastocit cu degranulare ulterioară a acestuia.

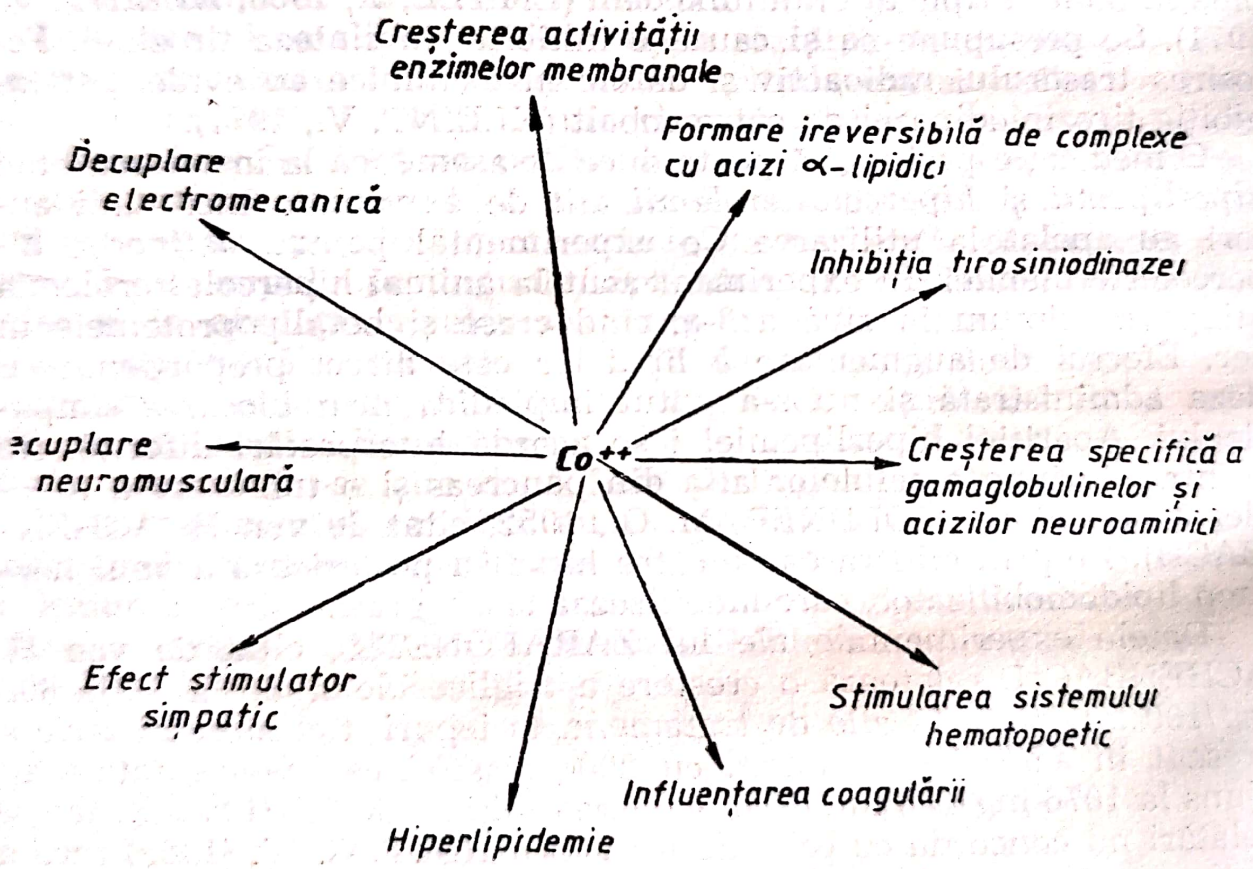


Fig. 20. Acțiunea cobaltului în organism, după von H. Achenbach, 1972.

Aplicarea cobaltoterapiei trebuie să țină seama de o serie de *efecte secundare* pe care le poate declanșa. WEISSBECKER (1950) descrie, în urma administrării orale de 500 mg $CoCl_2$, apariția de vertijii, colaps și vărsături. În administrarea parenterală a 2 mg

Scanned with OKEN Scanner

$CoCl_2$/minut apar sistematic: roşirea feţei, variaţii tensionale, cu o creştere a volumului respirator. Această doză nu trebuie depăşită, căci altfel se riscă complicaţii circulatorii grave.

BIBLIOGRAFIE

1. ACHENBACH von H., Zschr. inn. Med. Jahrg., 27, 19, 807—815, 1972.
2. DARBY, N. J., Sympozium on Nutrition, R. M. HERRIOTT, Baltimore, 1953.
3. ENGEL, R. W., et al., J. Nutr., 92, 197, 1967.
4. FAVIER, A. et al., Gaz. Méd. de France, 2229—2240, 87, 18, 1980.
5. GRECU, I., NEAMŢU, MARIA, ENESCU, L., *Implicaţii biologice şi medicale ale chimiei anorganice*, Ed. Junimea, Iaşi, 1982.
6. GHERGARIU, SABIN, *Oligominerale şi oligomineraloze*, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1980.
7. GILLMAN, T., Nutr. Rev., 16, 353, 1958.
8. JAULMES, P., HAMELLE, G., Annales de la Nutrition et de l'alimentation, 25, 6, 1971.
9. KAYSER, Ch., *Physiologie*, vol. I, Ed. Flammarion, 764—888, 1970.
10. MASIRONI, R., Gaz: Méd. France, 79, 13, 1972.
11. MYLREA, P. J., BYRNE, D. T., Aust., vet. J., 50, 169—172, 1974.
12. MAHONEY, M. J., et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 72, 7, 2799—2803, 1975.
13. MARSTON, H. R., Physiol Rev., 32, 66, 1952.
14. MILLS, BY C. F., Proc. Nutr. Soc., 33, 267—274, 1974.
15. O.M.S., *Manual sur les besoins nutritrionels de l'homme Genève*, 60, 1974.
16. PERRY, H. M. et al., J. Lab. Clin. Med., 60, 245, 1962.
17. PAULET, G., Presse méd., 66, 64, 1435—1437, 1958.
18. SCHADE, S. G. et al., J. Lab. Clin. Med., 75, 435—441, 1970.
19. SCHROEDER, H. A., J. Chronic Dis., 20, 869—890, 1967.
20. BY IAIN THORNTON, ALLOWAY, B. J., Proc. Nutr. Soc., 33, 257—266, 1974.
21. UNDERWOOD, E. J., *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Academic Press, New York et London, 180, 1962 şi 3 rd. ed. Academic Press, New York, London, 208—323, 1971; 56—108, 132—159, 196—242, ed. IV, 1977.
22. VIALA, J. J. et al., Lyon Med., 17, 433—440, 234, 1975.
23. VALBERG, L. S. et al., Gastroenterology, 56, 2, 241—251, 1969.
24. WEILLER, P. J., Sem. Hôp., 57 9—10, 461—465, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

RUBIDIUL

Rubidiul este un oligoelement ce se găsește răspîndit în natură sub formă de săruri alcaline, atît în vegetale, cît și în produsele animale, în cantități variabile, așa după cum au dovedit pentru prima dată, în 1946—1949, studiile lui G. BERTRAND și D. BERTRAND (citați de P. JAULMES și G. HAMELLE).

În *vegetale*, rubidiul este conținut în cantități diferite; ciuperci: 2,8—354 mg/kg (materie uscată); porumb: 3,2—15,9 mg/kg; cartofi: 20,8 mg/kg; tomate: 21,9 mg/kg; mere: 8,6 mg/kg; struguri: 2,0—9,55 mg/kg.

În *regnul animal*, rubidiul este răspîndit în: pești: 2,0—20,5 mg/kg (materie uscată); păsări: peste 100 mg/kg; în carnea de găină: 24 mg/kg; în carnea de bovine: 1,3 mg/kg; în carnea de porc: 1,3 mg/kg; în șuncă: 15 mg/kg. În general, alimentația oferă constant și suficient rubidiu, astfel încît deficitul în acest oligoelement este greu de acceptat. Problema rămîne însă deschisă, atît timp cît nu se cunoaște nici necesarul zilnic de rubidiu.

In vivo, s-a dovedit că rubidiul este un *analog al potasiului* (J. C. BERNSTEIN și Y. ISRAEL; J. B. KAHN; W. D. LOVE și G. E. BURCH; A. S. RELMAN; P. CHOLELET și colab.). Asemănarea între metabolismul rubidiului și potasiului începe în primul rînd din repartiția lor în organism, ambii fiind ioni preponderent intracelulari.

Rubidiul radioactiv (^{86}Rb) putînd înlocui potasiul, folosirea acestui trasor este comodă pentru studiul mișcărilor potasiului. Această substituție este valabilă în mod deosebit pentru globulele roșii (I. G. F. GILBERT). Utilizarea ^{86}Rb-ului în studiul metabolismului potasic se datorează și timpului de înjumătățire mai lung al rubidiului decît al potasiului radioactiv.

Captarea intracelulară, respectiv intraeritrocitară a rubidiului este, ca și pentru potasiu, rezultanta a două fenomene:

1. Un transfer pasiv, adică o simplă difuziune prin „peretele" eritrocitar;

RUBIDIUL

Rubidiul este un oligoelement ce se găsește răspîndit în natură sub formă de săruri alcaline, atît în vegetale, cît și în produsele animale, în cantități variabile, așa după cum au dovedit pentru prima dată, în 1946—1949, studiile lui G. BERTRAND și D. BERTRAND (citați de P. JAULMES și G. HAMELLE).

În *vegetale*, rubidiul este conținut în cantități diferite; ciuperci: 2,8—354 mg/kg (materie uscată); porumb: 3,2—15,9 mg/kg; cartofi: 20,8 mg/kg; tomate: 21,9 mg/kg; mere: 8,6 mg/kg; struguri: 2,0—9,55 mg/kg.

În *regnul animal*, rubidiul este răspîndit în: pești: 2,0—20,5 mg/kg (materie uscată); păsări: peste 100 mg/kg; în carnea de găină: 24 mg/kg; în carnea de bovine: 1,3 mg/kg; în carnea de porc: 1,3 mg/kg; în șuncă: 15 mg/kg. În general, alimentația oferă constant și suficient rubidiu, astfel încît deficitul în acest oligoelement este greu de acceptat. Problema rămîne însă deschisă, atît timp cît nu se cunoaște nici necesarul zilnic de rubidiu.

In vivo, s-a dovedit că rubidiul este un *analog al potasiului* (J. C. BERNSTEIN și Y. ISRAEL; J. B. KAHN; W. D. LOVE și G. E. BURCH; A. S. RELMAN; P. CHOLELET și colab.). Asemănarea între metabolismul rubidiului și potasiului începe în primul rînd din repartiția lor în organism, ambii fiind ioni preponderent intracelulari.

Rubidiul radioactiv (^{86}Rb) putînd înlocui potasiul, folosirea acestui trasor este comodă pentru studiul mișcărilor potasiului. Această substituție este valabilă în mod deosebit pentru globulele roșii (I. G. F. GILBERT). Utilizarea ^{86}Rb-ului în studiul metabolismului potasic se datorează și timpului de înjumătățire mai lung al rubidiului decît al potasiului radioactiv.

Captarea intracelulară, respectiv intraeritrocitară a rubidiului este, ca și pentru potasiu, rezultanta a două fenomene:

1. Un transfer pasiv, adică o simplă difuziune prin „peretele" eritrocitar;

Scanned with OKEN Scanner

2. Un transfer activ, legat de activitatea pompei Na^+—K^+, respectiv de activitatea ATP-azei Na^+—K^+ din peretele globular (P. B. DUNHAM, R. B. GUNN; J. C. PARKER și L. G. WELT).

În ceea ce privește preferința celulelor pentru potasiu sau pentru rubidiu, există unele diferențe de la un țesut la altul. Astfel, în timp ce majoritatea țesuturilor acumulează relativ mai mult rubidiu decît potasiu, proporțional cu concentrația extracelulară, creierul preferă potasiul, această preferință fiind dovedită chiar și pentru organitele subcelulare ale neuronilor (K. W. LIEBERMAN și H. L. MELTZER; M. W. B. BRADBURY — citat de H. L. MELTZER). Se presupune că rubidiul este pompat printr-un proces activ în afara neuronilor.

Afinitatea celulară pentru unul sau altul din acești doi ioni depinde și de modul de administrare. Astfel, dacă ^{42}K și ^{86}Rb sînt administrați simultan, captarea intracelulară a rubidiului este mai mică decît pentru potasiu, fapt dovedit de către C. A. GORESKY pentru mușchi și celula parenchimatoasă hepatică. Dacă însă rubidiul este administrat cronic, nivelul concentrației sale în mușchi crește, existînd posibilitatea ca jumătate din potasiu să fie înlocuit de către rubidiu.

În condiții experimentale, R. P. KERNAN și McDERMOTT MARY arată că, în situația inducerii deficitului potasic la șobolani cărora li s-a administrat apoi prin alimentație un amestec de săruri de K și Rb sau de Rb și Cs, se obține o înlocuire de 60% a potasiului din mușchi cu Rb sau Cs, în timp ce la animalul cu concentrația ionilor de potasiu normală, acumularea celor doi cationi (rubidiu și cesiu) este mai puțin importantă.

Analogia acțiunii rubidiului și potasiului reiese și din exemplul dat de H. HAIBACH și M. A. GREER, și anume: potasiul are un rol important în captarea ^{131}J și în fixarea organică a iodului în glanda tiroidă. Rubidiul poate înlocui potasiul în cele două procese, spre deosebire de cesiu, care favorizează doar captarea ^{131}J, dar nu și fixarea sa organică, aceasta scade.

P. MÜLLER și H. L. MELTZER dovedesc că rubidiul poate substitui potasiul necesar în conducerea neuronală, schimbînd potențialul de acțiune. Se pare că rubidiul are un rol în excitabilitatea neuromusculară, fapt dovedit de acumularea preferențială a rubidiului în mușchii scheletici (R. P. KERNAN și M. McDERMOTT), sugerîndu-se ideea că rubidiul este necesar contracției musculare, el pătrunzînd activ în fibre.

Acțiunea celor doi ioni (Rb și K) nu se identifică însă complet. Aceasta reiese și din faptul că pentru supraviețuire și creștere este necesară organismului o cantitate optimă de potasiu; substituirea

Scanned with OKEN Scanner

completă a potasiului prin rubidiu în alimentație permite o creștere normală numai pentru cîteva săptămîni, după care pot apare efecte toxice (N. T. MELTZER).

Studiile din ultimii ani se ocupă și de excreția urinară a potasiului și rubidiului. Astfel, C. T. RAY și colab., utilizînd ^{86}Rb și ^{42}K demonstrează, la om, că excreția crescută de potasiu este însoțită de obicei și de o creștere a excreției de rubidiu. A. S. RELMAN, la rîndul său, susține că administrarea soluțiilor cu conținut crescut de rubidiu crește excreția de potasiu, precum și clearence-ul acestuia, după cum soluțiile cu conținut crescut în potasiu determină creșterea excreției de rubidiu. F. R. MREZ și colab. dovedesc, de asemenea, că șobolanii supuși unei diete deficitare în potasiu excretă un nivel mediu de Rb, care va crește însă dacă se adaugă potasiu în alimentație.

Raportul Rb/K în urină a fost studiat la cîini și iepuri (W. D. LOVE și colab.), precum și la om (R. KILPATRICK). Acest raport este constant în jur de 0,6—0,8 și este considerat un indicator al selectivității celulelor tubulare renale pentru rubidiu și potasiu. Acest raport sugerează că celulele tubului renal secretă mai puțin și reabsorb proporțional mai mult Rb decît K (H. L. MELTZER și colab.).

Formula: *Rb urinar/K urinar* $= S \times$ *Rb plasmatic/K plasmatic*

în care *S* este un factor de selectivitate care marchează preferința celulelor tubulare renale pentru Rb, respectiv pentru K, sugerează că raportul Rb/K poate rămîne constant numai dacă acest raport este constant și în plasmă și dacă selectivitatea tubului renal nu este alterată. O modificare semnificativă a acestui raport implică o modificare a preferinței relative a unor țesuturi pentru Rb, în comparație cu K.

Este interesantă și relația rubidiului cu *litiu* în raport cu ATP-aza Na^+—K^+ dependentă. Astfel, Li^+ și Rb^+ stimulează, respectiv inhibă ATP-aza Na^+—K^+ dependentă, avînd rol în procesul de hiperpolarizare la nivelul celulelor nervoase în special. Autori ca G. G. BELZ și V. R. KLEEBERG, dar mai ales T. TOBIN, T. AKERA, C. S. HAN și M. Th. BRODY sugerează că aceste acțiuni ale litiului și rubidiului asupra turnover-ului ATP-azei Na^+—K^+ dependente pot fi implicate în acțiunile lor farmacologice.

În *patologie*, alterarea permeabilității de membrană din distrofia musculară duce la scăderea retenției de Rb și Cs în celulă (D. L. RAY), cu eliminarea crescută urinară de Rb și Cs. Purtătorii genetici ai tarei *distrofiei musculare tip Duchenne* nu pot fi însă identificați prin tehnicile radiotrasoare folosite în studiile autorilor anterior citați.

Scanned with OKEN Scanner

În numeroase studii R. R. TREVE și H. L. MELTZER se ocupă de *efectele clinice antidepresive* ale sărurilor de rubidiu ca medicament, insistînd asupra dificultăților de dozare și descriind efectul posibil toxic al rubidiului supradozat. Experimental, J. DONALDSON și colab. (1973) aduc dovezi în sensul efectului antidepresiv al sărurilor de Rb, explicînd acest efect prin creșterea concentrației cerebrale a serotoninei, substanță considerată de către J. P. LAPIN, încă din 1969, a avea un rol în patogenia depresiei.

P. CHOLELET și colab. (1974), utilizînd ^{86}Rb, susțin anomaliile de captare ale acestuia la *leucemici*. Mai precis, autorii pun în evidență o reducere semnificativă a vitezei de captare a ^{86}Rb-lui de către hematiile subiecților leucemici. Autorii concluzionează că testul cu rubidiu (^{86}Rb) își va găsi extinderea în studiul metabolismului celulelor canceroase, în special în studiul fenomenelor de membrană, dată fiind relația Rb-ATP-ază Na^+—K^+ dependentă.

În concluzie, deși metabolismul rubidiului nu este în totalitate cunoscut, stadiul cercetărilor actuale oferă șansa ca într-o perspectivă apropiată să se aducă dovada importanței dereglărilor sale în patologie.

BIBLIOGRAFIE

1. BAADENHUIJSEN, H. și colab., Biochim. Biophys. Acta, 298, 690—701, 29, III, 1973.
2. BELZ, G. G. și colab., Horm. Metab. Res., 5, 312, 1973.
3. BERNSTEIN, J. C. și ISRAEL, Y., J. Pharmacol. Exp. Ther., 174, 23, 1970.
4. CHOLELET, P., BARD, J. J., BIDET, J. M., PLAGNE, R., MEYNIEL, G., Biomed., 21, 1, 30—35, 1974.
5. COTLIER, E., Exp. Eye. Res., 15, 711—722, 24, 1973.
6. DONALDSON, J. și colab., Union Med. Can., 102, 907—911, 1973.
7. DUNHAM, P. B. și GUNN, R. B., Arch. Int. Med., 129, 241, 1972.
8. EDELMANN, L., Ann. N. Y. Acad. Sci., 204, 534—536, 1973.
9. EICHEHNAN, B. S. Jr., Psychopharmacol. Bull., 10, 27—32, 1974.
10. FIEVE, R. R. și colab., Psychopharmacol. Bull., 10, 38—50, 1974.
11. FUKUI, H. N. și colab., Exp. Eye. Res., 15, 249—253, 1973.
12. GILBERT, I. G. F., J. Membr. Biol., 2, 277, 1970.
13. GORESKY, C. A. și colab., J. Clin. Invest., 52, 975—990, 1973.
14. GYÖRGYI, S. și colab., Acta Bioch. Biophys. Acad. Sci. Hung., 7, 359—365, 1972.
15. HAIBACH, H. și colab., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143, 114—117, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

MOLIBDENUL

GENERALITĂȚI

Molibdenul este socotit un oligomineral esențial, deoarece intră în compoziția enzimelor cu funcții biologice importante. Acum trei decenii RICHERT și WESTFELD concomitent cu De RENZO (1953) (citați de SCHWARZ K., 1974) au demonstrat că cele două enzime flavoproteice, xantinoxidaza și xantindehidrogenaza conțin Mo, participînd în metabolismul purinic cu rol catalitic în oxidarea și dehidrogenarea xantinei. Cercetările lui SCHROEDER, H. A. (1970) ridică ipoteza unei corelații între deficitul de Mo și incidența crescută a calculilor urinari de xantină.

Molibdenul deține un rol important în ciclul azotului, el este component al nitrogenazei, enzimă care reduce azotul molecular la amoniac. Valoarea biologică a Mo mai este dată și de faptul că el fiind constituent al aldehidoxidazei și sulfitoxidazei ia parte la oxidarea aldehidelor în acizi carboxilici, respectiv la transformarea sulfiților în sulfați.

Încă primele cercetări asupra Mo, inițiate în urmă cu o jumătate de secol semnalează faptul că regimurile alimentare sărace în metal scad activitatea xantinoxidazei și încetinesc procesul de creștere și dezvoltare la animalele tinere.

În ceea ce privește rolul protector al Mo asupra cariilor dentare, datele din literatura de specialitate sînt contradictorii.

În schimb, antagonismul Mo—Cu este tot mai mult studiat la animale. Excesul de Mo în hrana oilor produce o carență de Cu, după cum o hrană săracă în Mo favorizează acumularea de Cu în țesuturi, putînd duce chiar pînă la intoxicația cronică cu Cu.

În condiții naturale, nu s-a senmnalat pînă în prezent o carență de Mo la animale sau la om.

Cantitatea totală de Mo din organism este, în comparație cu a altor oligominerale, mai redusă, în jur de 9 mg, independent de vîrstă. Concentrația Mo tisular variază, fiind determinată de conținutul în sol, apă, alimente, deci dependentă de cantitatea sa în hrana zilnică. Astfel, concentrația sanguină crește de la 2 μg/100 ml la 495 μg/100 ml cînd ingerarea zilnică de Mo se ridică de la 0,4 mg la 96 μg (DICK și colab., citați de GRECU, I., 1982). Nivelul Mo din

Scanned with OKEN Scanner

sînge a început să fie cunoscut odată cu folosirea tehnicilor noi de cercetare: colorimetria, spectrometria fotoelectrică, spectrometria directă, analiza activării neutronilor.

Conținutul de Mo în organism este dependent în mare măsură de cantitatea sulfaților anorganici, a Cu și a tungstenului în alimentație; cînd aportul acestora se mărește, nivelul Mo tisular scade chiar dacă conținutul său alimentar este satisfăcător (UNDERWOOD, E. J., 1977). Cele mai ridicate cantități se găsesc în ficat (3,2 ppm), rinichi (1,6 ppm), splină (0,20 ppm), urmînd, în ordine descrescîndă, plămînii (0,15 ppm), creierul (0,14 ppm), și mușchii (0,14 ppm).

Valorile în sîngele uman variază după zona geografică între 0,5—1,5 µg/100 ml. ALLAWAY, W. H. și colab. (1968) susțin că concentrații mai mari de 0,5 µg/100 ml au fost găsite la mai puțin de 1/5 din mostrele de sînge analizate. Cea mai mare parte, 70% din cantitatea sanguină, se găsește în eritrocite, această fracțiune fiind mai stabilă, puțin influențată de factorii alimentari. Se modifică, în schimb, în diferite stări patologice. În leucemii, crește concentrația în sîngele total și în eritrocite, dar nu și în plasmă. În bolile cronice și anemii, valorile Mo în sîngele integral și eritrocite sînt semnificativ scăzute, pentru ca, în anemia feriprivă și cea neoplazică, să scadă și nivelul plasmatic. În aceste boli, cantitatea de Mo eritrocitar se reduce ca și consecință a micșorării conținutului său în fracțiunea proteică nehemoglobinică a celulelor, ceea ce justifică rezultatele terapeutice mai bune obținute în tratamentul anemiilor feriprive prin asocierea molibdenului la tratamentul marțial.

Concentrația Mo *în lapte* variază de asemenea în funcție de cantitatea ingerată precum și de conținutul în sulfat a alimentelor. Concentrația medie în laptele de vacă este de 73 µg/l, cu variații între 18—120 µg/l. Crește în jur de 371 µg/l prin adausul la hrana zilnică a 500 mg Mo sub formă de molibdat de amoniu. Suplimentarea zilnică cu 23 g sulfat de Na la oile care s-au hrănit cu pășuni ce conțineau 25 ppm Mo a scăzut cantitatea acestuia în lapte de la 1043 µg/l la 137 µg/l. (UNDERWOOD, E. J., 1977). Majoritatea Mo în laptele de vacă este legat de xantinoxidază. Activitatea sa este redusă de către tungsten care își manifestă efectul său antagonist la nivelul enzimei din lapte.

Necesarul zilnic la om este provizoriu apreciat a fi aproximativ 2 µg/kg (OMS, 1974). Alimentația obișnuită satisface pe deplin necesitățile zilnice, aducînd, după SCHROEDER H. A. și colab. (1970) zilnic 350 µg., iar după V. LUPEA și N. MARIN (1973), între 154—267 µg. În mod excepțional, se poate ajunge la carență prin consumarea în cantități mari a unui regim prelucrat, purificat.

Scanned with OKEN Scanner

Alimente mai bogate în Mo sînt legumele și cerealele (0,12—1,14 ppm), semințele leguminoaselor, mazărea, fasolea (0,2—4,7 ppm) ficatul, rinichii. Fructele, rădăcinoasele, produsele lactate și carnea sînt mai sărace (UNDERWOOD, E. J., 1977). Ca dealtfel și celelalte oligominerale, Mo se găsește concentrat în stratul exterior al semințelor de grîu, coajă care se îndepărtează prin măcinare, astfel că făina integrală este mai bogată în Mo (0,48 ppm) în comparație cu cea albă (0,25 ppm).

În general, alimentele ce conțin purine, bogate în xantinoxidază, sînt în mod deosebit bogate și în Mo (ficat, splină, rinichi, legume verzi și uscate, cereale). Cu toate acestea patru dintre alimentele lipsite de purine conțin totuși cantități mai însemnate de Mo (fructe, ouă, unt, lapte).

Retenția Mo în organismul uman poate fi dependentă și de proteinele alimentare; la un aport proteic ridicat de 2,5 g/kg corp, fixarea Mo este scăzută, pentru ca ea să crească, de aproape 5 ori la un aport de 0,7 gr proteine/kg greutate.

METABOLISMUL MOLIBDENULUI

Studii efectuate cu ^{99}Mo au arătat că absorbția sa este relativ rapidă la toate speciile animale, mai rapidă pentru molibdații solubili în apă (cei ai metalelor alcaline și amoniu) și mai greoaie în cazul compușilor greu solubili (MoO_3) sau insolubili ($CaMoO_4$). Viteza de absorbție și distribuția tisulară mai depinde apoi și de specie, ca dealtfel și de calea de excreție (UNDERWOOD, E. J., 1977). La om, cea mai mare parte se elimină prin urină, mai puțin prin fecale sau alte secreții cum ar fi laptele. PERRY M., și PERRY, E. F., (1959), studiind excreția urinară de Mo în diferitele grupe populaționale, găsesc eliminări de 12 și 150 µg/l în diferitele probe din urina pe 24 ore, cu o medie de $40,8 \pm 4,32$ µg/l, cu o mică diferență între subiecții albi (14) și negri americani (10), la primii fiind 29,0 µg/l iar la al doilea grup 44,7 µg/l. Dozînd apoi Mo urinar la un lot de 12 bolnavi africani spitalizați a găsit o eliminare de $77,5 \pm 24,6$ µg/l și apreciază că diferența față de subiecții americani este reală în ciuda numărului redus de cazuri studiate. Această constatare reprezintă un deosebit interes, ținînd seamă de nivelul ridicat al Cu la bolnavii africani cu anemie falciformă.

Cantitatea mai mare de Mo se excretă în primele 5 zile. ROSOFF B. (1964), administrînd o doză i.v. la 4 pacienți cu neoplasm, găsește

Scanned with OKEN Scanner

o eliminare de 16,6 pînă la 27,2%, la un interval de 5 zile, și doar 24 pînă la 29%, după 10 zile. Excreția fecală cumulativă după 10 zile a fost de 6,8 și 1%. O cantitate de 2/3 din Mo administrat este reținută, găsindu-se în cea mai mare parte în schelet, 27,4% și în ficat, 19,9% (ANKE, M. și colab., 1971).

În cadrul metabolismului Mo este necesar să se menționeze interferența sa cu alte elemente, în primul rînd cu *sulfatul anorganic.* GRACE, N. D. și SUTTLE, N. F. (1978) au stabilit că *S* scade absorbția, concentrația plasmatică, retenția tisulară a Mo, crescînd mult excreția sa urinară. Sulfatul anorganic reduce astfel efectele toxice ale Mo, probabil prin creșterea excreției sale urinare. După DICK, A. T. (1956) interferența lor ar avea loc la nivelul transportului prin membrana celulară, S împiedicînd transportul Mo. Consecutiv crește concentrația de sulfat în ultrafiltratul glomerular renal, ceea ce ar împiedica reabsorbția Mo prin tubii renali, avînd ca efect creșterea excreției urinare a oligomineralului.

La fel ar acționa și sulfații endogeni, care pot proveni din conținutul bogat în proteine al hranei, în special metionină, cistină, sau administrarea de tiosulfat de Na, datorită oxidării S la sulfat.

ROLUL ȘI FUNCȚIILE MOLIBDENULUI ÎN ORGANISM

Importanța biologică a Mo a fost recunoscută de cînd s-a descoperit că el este un cofactor al enzimelor intracelulare ce conțin Fe., *xantinoxidaza* și *aldehidoxidaza.* Diminuarea aportului de Mo are drept consecință reducerea activității acestor enzime. Studiul acestor enzime oxidative sugerează că Mo poate avea un rol important în utilizarea Fe, ca și în metabolismul celular. Cele două enzime molibdoflavinice sînt implicate în lanțul de transport al electronilor.

În urmă cu trei decenii, De RENZO și colab. au identificat pentru prima oară Mo ca și „un factor rezidual al ficatului", factor care crește nivelul xantinoxidazei hepatice și al mucoasei intestinale la șobolani. Adăugarea unei cantități de 1 mg molibdat de Na sau injecția subcutanată de 10 μg dă valori de xantinoxidază egale cu cele obținute cînd șobolanii au fost hrăniți cu 10% extract hepatic.

Studiile ulterioare vin să dovedească participarea directă a Mo în formarea enzimei. Injecția s.c. a 40 μg Mo la șobolanul carențat crește rapid nivelul xantinoxidazei intestinale.

Molibdenul poate să provoace formarea sau să stabilizeze radicalii liberi de flavină în reacțiile catalizate de enzimă. Fiecare

Scanned with OKEN Scanner

După injecția de 40 µg Mo (ore)	Xantinoxidaza în intestinul de șobolan (µl O_2 preluat pe 20 min / 250 mg intestin)
0	8,3
1	14,3
4	17,7
8	20,8

Fig. 21. Xantinoxidaza intestinală după injecția de molibden, după M. S. Seelig, 1972.

moleculă de xantinoxidază conține 2 molecule de flavin-adenin-dinucleotid (FAD) și unul sau mai mulți atomi de Mo, puternic legați de proteină. Mo participă în reacția xantinoxidazei cu citocrom C, ca un pod obligatoriu de transport de electroni. Mo din xantinoxidază este asociat cu Fe în porțiunea sa activă, Fe avînd o mare afinitate pentru anumite stări de valență ale Mo. Astfel, xantinoxidaza favorizează reducerea Fe legat de feritină.

Molibdenul participă de asemenea în *metabolismul purinic*, condiționînd oxidarea xantinei în acid uric și alantoină.

Component al aldehidoxidazei, Mo ia parte în acțiunea catalitică a enzimei hepatice, degradînd *aldehidele în acizi carboxilici*. Participă în *ciclul azotului* avînd rol esențial în fixarea lui biologică. O enzimă care conține Mo este *nitrogenaza*, care reduce azotul molecular la amoniac. Ca și cofactor al sulfitoxidazei intervine în oxidarea *sulfiților în sulfați*.

Participarea Mo ca și component al enzimelor flavoproteice reiese evident în stările de carență experimentală. Depleția de Mo la șobolani scade nivelul xantinoxidazei hepatice și intestinale. În consecință, acidul uric și alantoina, excretați în mod normal, nu se mai formează. Șobolanii au avut nivele foarte ridicate de acid uric în ser, față de cei la care s-a suplimentat hrana cu 1 ppm Mo (SCHROEDER, 1970). De asemenea, oxidarea hepatică a acetaldehidelor de către aldehidoxidază se face mult mai încet.

Descreșterea obișnuită de hemoglobină ce se produce în timpul primei săptămîni de viață la puii de găină a putut fi prevenită prin adăugarea unei cantități de 5 ppm Mo în hrană (ANDERS, C. E., 1970 citat de M. SEELIG).

Tungstenul inhibă răspunsul xantinoxidazei intestinale la Mo (HIGGINS și colab., 1956). Administrat animalelor de experiență in-

Scanned with OKEN Scanner

tensifică efectele dietei deficente în Mo: crește rata de mortalitate cu 25 procente în 5 săptămîni, încetinește rata de creștere și scade evident cantitatea de Mo și xantinoxidază din țesuturi. Acidul uric excretat a fost redus la jumătate, fiind înlocuit cu xantina și hipoxantina. După COHEN și colab., 1973 (citat de GHERGARIU, S.) tungstenul reduce activitatea sulfoxidazei. Adăugarea de Tg la o hrană carențată în Mo la șobolani crește în consecință susceptibilitatea la intoxicația cu bisulfit.

Numeroase sînt cercetările care studiază rolul Mo în *hematopoieză*. Ca și component al xantinoxidazei, Mo este necesar pentru conversia feritinei ferice în feritină feroasă, faza imediat precedentă eliberării Fe din feritină în celula mucoasei intestinale, ficat sau focarele de hematopoieză (GRECU, S., 1956; MAZUR, A., 1958; POWELL, I., 1966).

În mod obișnuit, xantinoxidaza (Mo-x-o) intestinală participă la absorbția Fe prin creșterea eliberării sale din feritina enterocitară. Dar la fel poate mobiliza Fe din depozitele de feritină tisulară.

Transformarea Fe^{3+} — feritină $\xrightarrow{(Mo-x-o)}$ Fe^{2+} — feritină fiind o etapă anaerobă poate fi un mijloc de mediere a eliberării Fe în condiții de hipoxie relativă a țesuturilor. Deoarece asemenea condiții se întîlnesc în anemie, răspunsul normal va fi creșterea activității xantinoxidazei și în consecință creșterea eliberării Fe în sînge.

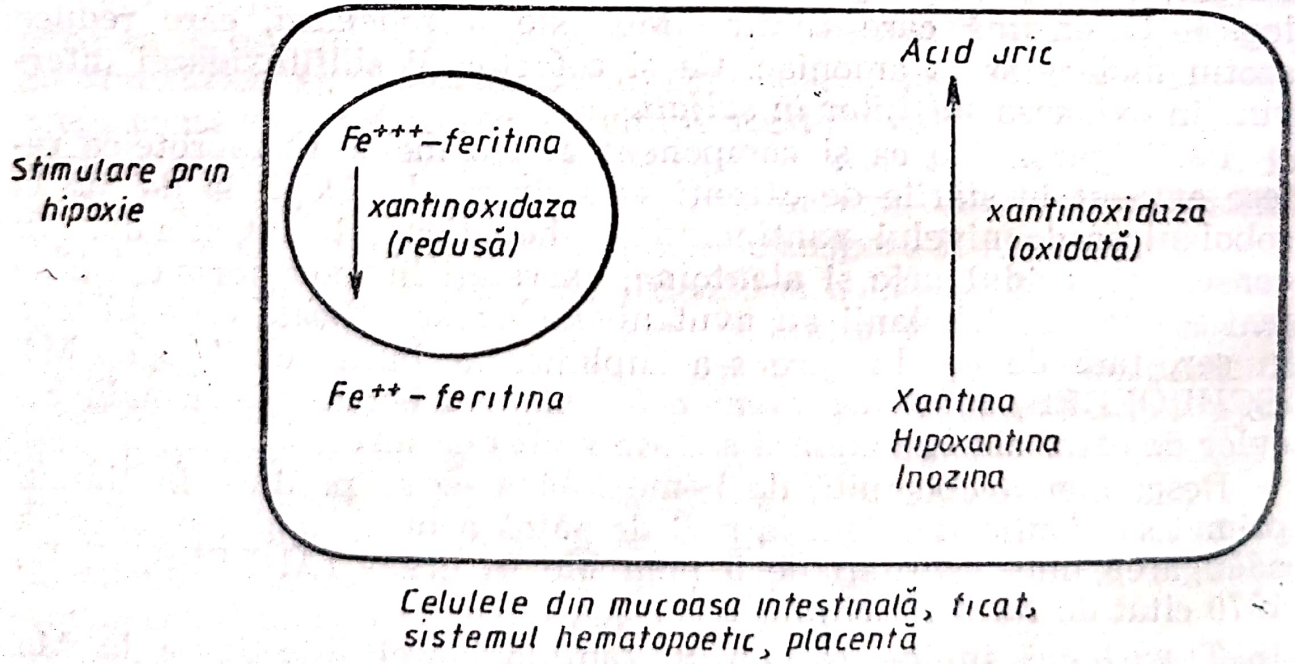


Fig. 22. Mobilizarea fierului din feritină, după Mazur, A., 1958.

Xantinoxidaza și aldehidoxidaza ca și enzime oxidative participă deopotrivă în *procesele de oxidoreducere* a lanțului de transfer intracelular de electroni. Atomii de Mo din aceste enzime flavoproteice feroase intracelulare sînt primii componenți care se reduc. Este posibil ca anumite caracteristici sistemice ale anemiilor prin deficit de Fe care nu răspund prompt la terapia marțială să fie cauzate de malfuncționarea enzimelor feroase intracelulare ale lanțului de transfer a electronilor.

În funcționarea sistemului de oxidoreducere mitocondrial, pe lîngă Mo, are importanță și cantitatea de Cu intracelular. Acesta este necesar în activarea citocromoxidazei, iar Mo în reducerea citocromului.

Pentru aprecierea corectă a activității biologice a Mo se impune a se avea în vedere interrelația sa cu *Cu*, activitatea unuia interferînd cu a celuilalt (MARSTON, H. O., 1952, HALVERSON, A. W., 1960). La animalele care au avut o hrană bogată în Mo s-a observat o carență în Cu, în timp ce pășunile sărace în Mo favorizează acumularea Cu în țesuturi, antagonism de care se ține seamă în tratamentul intoxicației cronice cu Cu, instalată la animalul hrănit cu furaje cu un conținut redus în Mo. Cînd există un exces relativ în intestin sau în țesuturi fie de Cu fie de Mo se formează un complex Cu-Mo-S, din care nici unul din metale nu poate fi mobilizat cu ușurință. În această eventualitate se stabilește o deficiență condiționată a metalului care se găsește în cantitate relativ limitată. Un exces de Mo produce semne de deficit de Cu și se poate întîlni în mod obișnuit doar la animalele care primesc hrană săracă în Cu dar bogată în Mo. Se constată o anemie prin deficit de Fe (MARSTON, H. R., 1952).

În unele regiuni geografice în care pajiștile sînt bogate în Cu și sărace în Mo se ajunge la hipercuproză caracterizată nu numai prin anemie hipocromă ci și prin apariția de crize hemolitice cu hemoglobinurie alături de xantinurie și calculi de xantină.

În medicina umană, există publicații care semnalează manifestările clinice ale excesului de Cu, mai puțin întîlnite fiind veritabilele carențe de Cu (GUBLER, C. J., 1956, CARTWRIGHT, C. E., 1956). Problema Mo-ului însă este mai puțin tratată la om. Se sugerează doar faptul că deficitul clinic de Mo este mai puțin probabil decît excesul (POSOFF, B., 1964, ENGEL, R. W., 1967, SCHROEDER, 1970). Din cauza sărăciei datelor clinice asupra intervenției molibdenului in fiziologia umană a fost necesară corelarea descoperirilor referitoare la prezența Mo în enzimele feroase flavoproteice în special xantinoxidaza, cu cunoștințele clinice și de laborator asupra rolului acestei enzime în sistemul Fe-feritină.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă aceste date de bază se completează cu cunoștințele ce se referă la interferența nivelelor ridicate de Cu cu cele de Mo, se obține o nouă concepție asupra anemiilor care nu răspund optim la tratamentul marțial precum și asupra anemiilor prin deficit de Fe, care persistă în ciuda depozitelor de Fe din țesuturi. SUTTLE, N. F. (1974) constată o scădere a Mo eritrocitar în unele anemii, care răspund mai bine la un tratament asociat de Fe și Mo, decît la administrarea terapiei marțiale unice.

Deci Mo, alături de Cu, intervine în metabolismul Fe, influențînd atît transportul cît și eliberarea sa. Cu ca și component al ceruloplasminei crește rata oxidării Fe feros în Fe feric, mediind prin transferină intrarea Fe în plasmă. Mo ca și cofactor al xantinoxidazei participă la ieșirea Fe din mucoasa intestinală, la reducerea feritinei celulare în feritină feroasă, favorizînd stocarea feritinei mai ales la nivelul ficatului.

Fiindcă fiecare dintre cele două metale este necesar în anumite etape ale metabolismului Fe, un exces fie de Mo fie de Cu poate provoca anemie prin interferența în absorbția și utilizarea celuilalt. Astfel, la caracteristicile molibdenozei, boală ce apare la animale care pasc ierburi bogate în Mo, se asociază semnele deficitului de Cu și simptomele dispar la instituirea tratamentului cu Cu, după cum rumegătoarele hrănite cu furaje bogate în Cu și sărace în Mo, desfășoară o intoxicație cronică cu Cu, care răspunde la cantități mari de Mo (MARSTON, H. R., 1952).

Interferența reciprocă a Cu cu Mo este cauzată de formarea unui *complex Cu-Mo-S* relativ nedisociabil, din care nici unul din elemente nu poate fi mobilizat cu ușurință, astfel stabilindu-se o deficiență condiționată a metalului care se găsește în cantitate limitată, față de cel în exces. Experiențe pe animale (oaie, porc) au demonstrat că excesul de Mo interferează cu îndepărtarea de Cu din sînge spre ficat. Mo interferează cu intrarea Cu în ficat, cu incorporarea sa în ceruloplasmină și crește excreția urinară a Cu. De asemenea, s-a constatat că efectul toxic al excesului de Mo este mai dificil de obținut dacă șobolanul nu primește concomitent și o alimentație deficitară în Cu (DOWDY, R. P., 1968, MARCILESE, N. A., 1969).

Studii efectuate pe grupe populaționale din Statele Unite ale Americii semnalează în general un plus de Cu în alimentație. În unele regiuni însă, aportul de Mo nu ar fi asigurat în cantități optime existînd astfel posibilitatea ca în anumite condiții clinice, în special atunci cînd se asociază nivele ridicate de Cu, să apară o carență condiționată în Mo, situație care poate afecta metabolismul Fe.

Scanned with OKEN Scanner

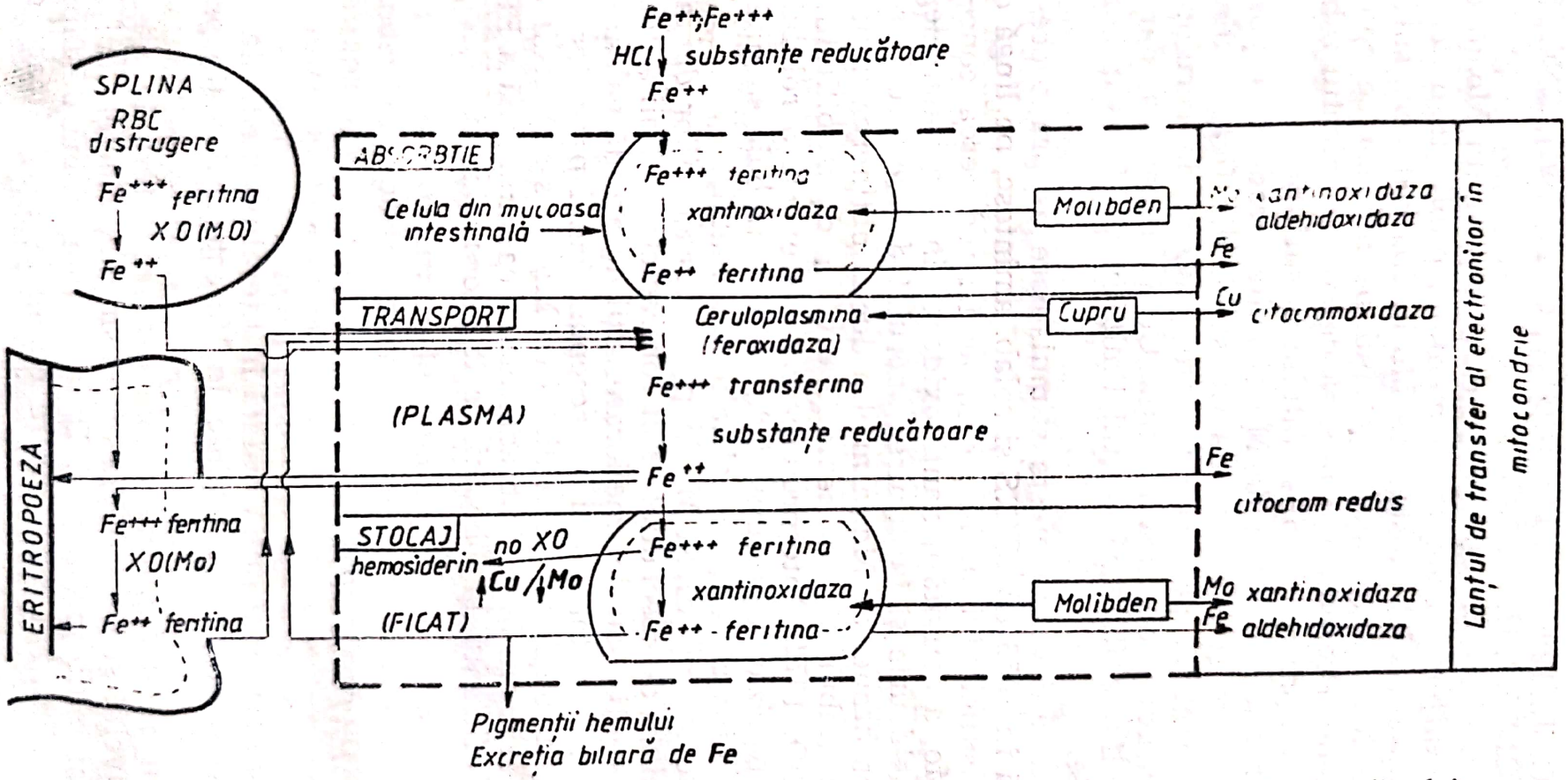


Fig. 23. Intervenția molibdenului și cuprului în absorbția, transportul, stocajul și utilizarea fierului, după M. S. Seelig, 1972.

(GUBLER, C. J., 1956, CARTWRIGHT, G. E., 1964, ENGEL, R. W., 1967, SCHROEDER, H. A., 1970).

Alte interferențe metabolice pe care le exercită Mo în organism sînt cele cu *sulfatul*. Date experimentale, publicate de către HUISINGH și colab. (1972) constată că Mo inhibă reducera sulfatului în H_2S, intensitatea fenomenului crescînd pe măsură ce concentrația sulfatului scade. Prezența Cu face să descrească efectul inhibitor al molibdatului asupra reducerii sulfatului în sulfură.

Administrarea simultană de Mo și sulfat scade incorporarea Cu radioactiv precum și concentrația Cu stabil din ficat și din ceruloplasmina plasmatică, perturbînd astfel sinteza de ceruloplasmină. Mo ca și sulfatul limitează retenția Cu în organism, dar aportul crescut de sulfat anihilează efectul limitativ al Mo asupra retenției de Cu, la oaie.

Se admite că Mo are efecte stimulatoare asupra procesului de *creștere*. Încă în 1956 HIGGINS și colab. amintesc, pe lîngă celelalte semne ale insuficienței în Mo, cum ar fi: reducerea concentrației tisulare de Mo, a activității xantinoxidazei, incapacitatea degradării xantinei în acid uric și încetinirea sporului de creștere la șobolani. Suplimentarea hranei cu Mo la miei a dus la obținerea unui spor în creștere prin îmbunătățirea semnificativă a digestibilității hranei (UNDERWOOD, 1977). Interpretarea riguros exactă a rolului ce revine Mo în favorizarea procesului de creștere trebuie să țină seama și de preznța și interferența cu celelalte oligometale.

În ce privește implicarea Mo în producerea *cariilor dentare*, datele din literatura de specialitate sînt contradictorii. Unii autori recunosc rolul preventiv sau de ameliorare, alții nu acordă valoare Mo în patogeneza cariei dentare, deci nu acceptă efectul protector sau curativ al acestuia. Suplimentarea dietei cu Mo nu s-a dovedit a avea un efect anticariogen, în schimb administrarea simultană a Fl și Mo este mult mai eficientă, la șobolani, decît fluorul singur.

VARIAȚII PATOLOGICE

Patologia Mo este mai puțin tratată în literatura medicală umană. Se sugerează doar că deficitul clinic de Mo este mai puțin probabil decît excesul.

Fiindcă sînt relativ puține datele care se referă la absorbția, transportul, nivelul și necesitățile organismului, efectele *deficitului de Mo* sînt mai mult speculative. Dacă se ține seamă de faptul că Mo este componentul a două dintre enzimele conținătoare de Fe

Scanned with OKEN Scanner

angajate în sistemul transportului de electroni, deficitul de Mo își găsește expresia în malfuncționarea acestor enzime intracelulare. Multe dintre simptomele anemiei feriprive (oboseală, cefalee, dispnee, parestezie) pot fi cauzate de tulburarea în funcție a enzimelor intracelulare, cum ar fi citocromul *C*, printre alte enzime feroase (GILLMAN, T. și colab., 1958). Se apreciază că hemocromatoza și sideroza ar putea fi o consecință a disfuncției acestor enzime. Cuprul este necesar pentru activitatea citocromoxidazei (SCHULTZE, M. O., 1941), iar Mo pentru reducerea citocromului prin purinoxidaze (MACKLER, B. H., 1954).

Studiul deficitului de Mo la animale s-a concentrat asupra evaluării nivelului de xantin- și aldehidoxidază, precum și a reducerii oxidării purinelor (xantina și hipoxantina) în acid uric.

Cu excepția raportării cîtorva date cu privire la prevenirea, prin aportul alimentar de Mo, a scăderii hemoglobinei la puii decurînd nou-născuți, studii asupra influenței deficitului de Mo în utilizarea Fe au fost neglijate.

SCHROEDER și colab. (1970) atrag atenția și asupra altor anomalii posibile legate de deficitul în molibdometaloenzime. Se cunoaște că hipoxantina este nefrotoxică. Se apreciază că xantinoxidaza care este necesară pentru oxidarea hipoxantinei în acid uric, ar îndeplini deci un rol de protejare a integrității renale. Acceptînd acest mecanism, *calculii renali de xantină* ar fi consecința carenței de Mo.

S-a sugerat de asemenea că aldehidoxidaza ar putea avea un rol în *homeostazia circulatorie,* deoarece majoritatea aldehidelor sînt vasodilatatoare.

Excesul de Mo este semnalat de către un raport al Comitetului de Experți OMS (1973) la populația din Armenia (U.R.S.S.), care consumă o hrană foarte bogată în Mo, și care a prezentat o incidență foarte ridicată de gută. În aceste regiuni, aportul zilnic aduce 10—15 mg Mo față de zonele învecinate unde consumul este de 1—2 mg pe zi. Studii corelative între cele două populații au făcut să se atribuie molibdenului apariția gutei. La aceste persoane, dozarea activității xantinoxidazei și a concentrației de acid uric a permis o corelație netă între activitatea enzimei tisulare și producerea de acid uric pe de o parte, și aportul ridicat de Mo alimentar, pe de altă parte.

În literatura medicală din ultimii ani, s-au descris erori înnăscute de metabolism ce privesc sinteza de apoenzime.

Xantinuria ereditară (CHARPENTIER, C., 1979) este o anomalie metabolică rar întîlnită, cu transmitere autosomală ce se datorește unui deficit în xantinoxidază, enzimă care intervine în catabolismul bazelor purinice, degradîndu-le pînă la produsul final, acidul uric. În

Scanned with OKEN Scanner

xantinuria ereditară, anomalia interesează metabolismul purinic. Pe plan biologic, se constată o hipouricemie, hipouricurie cu o excreție crescută de xantină și hipoxantină, evoluînd mai adesea asimptomatic. Uneori însă, aceste tulburări biochimice se traduc clinic prin semnele unei litiaze renale cu eliminarea calculilor de xantină asociate cu tulburări musculare și articulare cauzate de către depunerea locală a cristalelor de xantină.

Tratamentul litiazei constă în administrarea unui regim alimentar sărac în purine, pe lîngă intervenția chirurgicală impusă uneori de către calculoză.

Deficitul în sulfitoxidază (SHIN, V. E. și colab., 1977), maladie ereditară foarte rară, cu tulburări importante neurologice și oftalmice, manifestate precoce, antrenează de obicei moartea în primii ani de viață. Modificările biologice se caracterizează printr-o excreție urinară crescută de sulfocisteină, de sulfiți și de tiosulfați, cu scăderea accentuată a sulfaților în urină.

CHARPENTIER (1979) publică un caz de **dublă anomalie,** cu deficit în xantinoxidază și în sulfitoxidază. Eroarea metabolică interesează metabolismul Mo, punctul comun al celor două enzime fiind prezența oligomineralului ca și cofactor în constituția lor. Defectul metabolic se situează la nivel celular fiind vorba de anomalia unui transportor intramitocondrial, de un defect de oxidare sau de reducere. În consecință, concentrația de Mo în sînge este normală, nemodificată. Semnele clinice și biologice constau în juxtapunerea simptomelor proprii celor două boli descrise anterior (vezi fig. 24).

Concentrația toxică absolută de Mo pentru om este dificil de stabilit. Toleranța organismului variază în funcție de mai mulți factori: specia animală, cantitatea și forma clinică a metalului ingerat, de prezența antagoniștilor, conținutul de Ca în organism și cantitatea consumată prin alimente, prezența în hrană a sulfaților anorganici și a altor surse de sulf (metionină, cistină, proteine capabile de a fi oxidate endogen in sulfați), precum și concentrația altor metale cum ar fi Zn și Pb.

Studii experimentale la animale au dovedit că suplimentarea cu cupru a hranei ce conține exces de molibden sau administrarea parenterală a Cu previne efectele toxice ale Mo. La fel de eficienți s-au dovedit: tiosulfatul, metionina și cistina, după cum o hrană cu conținut crescut de proteină protejează animalul față de efectele adverse ale molibdenului.

Aceste considerații fac ca nivelul toxic de Mo la om ca și la animal să fie greu de apreciat. Se admite că valoarea de peste 2 ppm Mo în hrana oilor poate determina hipocuproza secundară,

Scanned with OKEN Scanner

xantinuria ereditară, anomalia interesează metabolismul purinic. Pe plan biologic, se constată o hipouricemie, hipouricurie cu o excreție crescută de xantină și hipoxantină, evoluînd mai adesea asimptomatic. Uneori însă, aceste tulburări biochimice se traduc clinic prin semnele unei litiaze renale cu eliminarea calculilor de xantină asociate cu tulburări musculare și articulare cauzate de către depunerea locală a cristalelor de xantină.

Tratamentul litiazei constă în administrarea unui regim alimentar sărac în purine, pe lîngă intervenția chirurgicală impusă uneori de către calculoză.

Deficitul în sulfitoxidază (SHIN, V. E. și colab., 1977), maladie ereditară foarte rară, cu tulburări importante neurologice și oftalmice, manifestate precoce, antrenează de obicei moartea în primii ani de viață. Modificările biologice se caracterizează printr-o excreție urinară crescută de sulfocisteină, de sulfiți și de tiosulfați, cu scăderea accentuată a sulfaților în urină.

CHARPENTIER (1979) publică un caz de **dublă anomalie,** cu deficit în xantinoxidază și în sulfitoxidază. Eroarea metabolică interesează metabolismul Mo, punctul comun al celor două enzime fiind prezența oligomineralului ca și cofactor în constituția lor. Defectul metabolic se situează la nivel celular fiind vorba de anomalia unui transportor intramitocondrial, de un defect de oxidare sau de reducere. În consecință, concentrația de Mo în sînge este normală, nemodificată. Semnele clinice și biologice constau în juxtapunerea simptomelor proprii celor două boli descrise anterior (vezi fig. 24).

Concentrația toxică absolută de Mo pentru om este dificil de stabilit. Toleranța organismului variază în funcție de mai mulți factori: specia animală, cantitatea și forma clinică a metalului ingerat, de prezența antagoniștilor, conținutul de Ca în organism și cantitatea consumată prin alimente, prezența în hrană a sulfaților anorganici și a altor surse de sulf (metionină, cistină, proteine capabile de a fi oxidate endogen in sulfați), precum și concentrația altor metale cum ar fi Zn și Pb.

Studii experimentale la animale au dovedit că suplimentarea cu cupru a hranei ce conține exces de molibden sau administrarea parenterală a Cu previne efectele toxice ale Mo. La fel de eficienți s-au dovedit: tiosulfatul, metionina și cistina, după cum o hrană cu conținut crescut de proteină protejează animalul față de efectele adverse ale molibdenului.

Aceste considerații fac ca nivelul toxic de Mo la om ca și la animal să fie greu de apreciat. Se admite că valoarea de peste 2 ppm Mo în hrana oilor poate determina hipocuproza secundară,

Scanned with OKEN Scanner

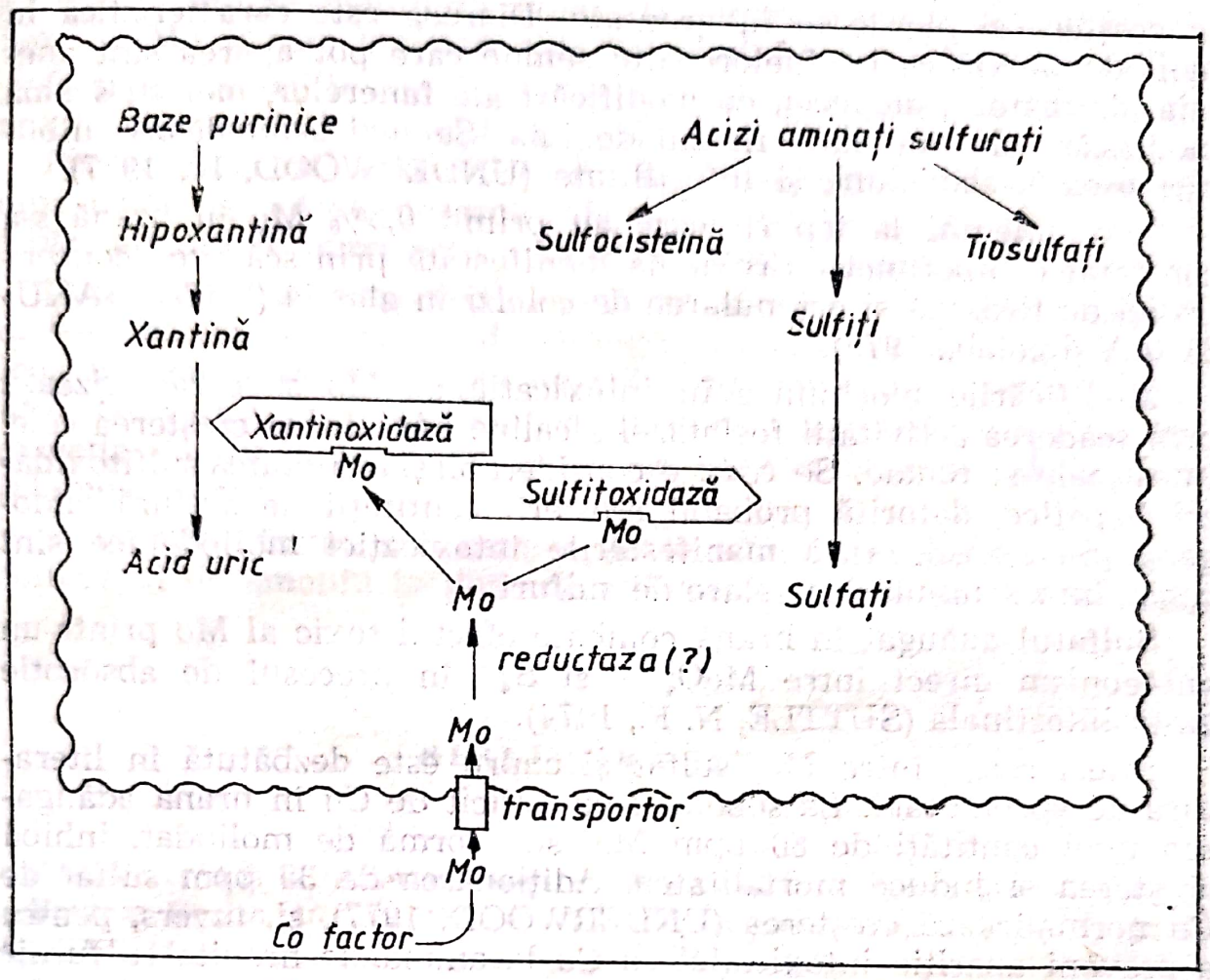


Fig. 24. **Metabolismul molibdenului în mitocondrie, după A. Favier, 1980.**

producînd inhibiția sintezei de ceruloplasmină. Dar nu atît concentrația sa absolută în furaje are importanță, cît raportul dintre Mo și Cu. Cel optim este mai mare de 2 și în general în plante acest raport se păstrează sau este depășit. Furajele cu un raport inferior pot provoca o carență condiționată de Cu. Împrejurările în care poate apărea molibdenoza la animale sînt date de un exces marcat de Mo, cu concentrația normală de Cu, sau de un exces moderat de Mo cu o concentrație scăzută de Cu, în hrană.

Pentru acceptarea diagnosticului de **molibdenoză** la animal este necesară prezența unei concentrații de peste 0,7 ppm Mo în sînge, peste 1,0 ppm în lapte, peste 5,0 ppm în ficat și peste 10 ppm în păr (STRÖBEL, M., citat de GHERGARIU, S.).

În general, datorită interferării cu metabolismul cuprului și reducerii disponibilității sale, *manifestările clinice ale molibdenozei* coincid cu cele ale hipocuprozei secundare. Simptomatologia nu se prezintă identic la toate speciile animale. Comună este întîrzierea

Scanned with OKEN Scanner

în creștere și pierderea în greutate. Diareea este caracteristică în molibdenotoxicoza bovinelor. Alte semne care pot apărea sînt anemia, dermatoza, alopecia, cu modificări ale fanerelor, mai cu seamă modificări ale ondulării firului de lînă. Se mai semnalează tulburări osoase, slăbiciune și infertilitate (UNDERWOOD, E., 1977).

Experimental la iepurii care au primit 0,3% Mo în hrană s-a constatat o hipofuncție tiroidiană manifestată prin scăderea concentrației de tiroxină și acumularea de coloizi în glandă (WIDJAJAKUSUMA și colab., 1973).

Modificările biochimice în intoxicația cu Mo se caracterizează prin scăderea activității fosfatazei alcaline hepatice și creșterea celei intestinale și renale. Se reduce considerabil și activitatea sulfitoxidazei hepatice, datorită probabil creșterii cantității de sulfură endogenă. Se apreciază că manifestările intoxicației molibdenice sînt consecința acumulării tisulare de sulfuri.

Sulfatul adăugat în hrană combate efectul toxic al Mo printr-un antagonism direct între MoO_4^{2-} și S_4^{2-} în procesul de absorbție gastrointestinală (SUTTLE, N. F., 1974).

Interferența între Mo, sulfat și cupru este dezbătută în literatura de specialitate. La șobolanii cu deficit de Cu în hrană adăugarea unei cantități de 80 ppm Mo, sub formă de molibdat, inhibă creșterea și induce mortalitatea. Adiționarea de 35 ppm sulfat de Cu normalizează creșterea (UNDERWOOD, 1977), și, invers, pentru a preveni apariția intoxicației cu Cu la animalele hrănite cu furaje cu un conținut ridicat de metal, rezultate satisfăcătoare s-au obținut prin adăugarea în hrană de 100 mg molibdat de amoniu și 15 gr sulfat de Na (GHERGARIU, S., 1972).

Condiționarea reciprocă între Mo-Cu-S are loc în primul rînd în procesul de absorbție unde se formează fie sulfură de Cu insolubilă, fie un complex Cu-Mo care, deși se absoarbe, se elimină ca atare, deci produsele sînt biologic inactive, reducînd în felul acesta disponibilitatea Cu. Antagonismul Mo și sulfatului față de Cu se poate exercita și la alte nivele ale metabolismului, cum ar fi: eliminarea — Mo crește excreția urinară a Cu —; retenția hepatică a Cu și posibil și altele (GHERGARIU, S., 1972, UNDERWOOD, E. J., 1977).

Este necesar să se aibă în vedere că acest proces este în funcție de concentrația elementelor în alimentație și de prezența lor simultană sau separată în hrană. Experimental s-a dovedit că la șobolanii hrăniți cu alimentație săracă în Cu, deci cu rezerve mici de Cu, intoxicația cu Mo poate apărea la un aport relativ redus. Ea se intensifică la adausul concomitent de sulfat. În schimb, atunci cînd Cu alimentar și în consecință și rezervele de Cu sînt satisfăcătoare,

Scanned with OKEN Scanner

toxicitatea Mo se manifestă numai la ingerarea unor cantități mai mari de Mo și este limitată dacă se administrează simultan sulfat.

Deși interrelațiile Mo-Cu-S, au fost mult studiate, nu s-a ajuns încă la elucidarea lor completă, unele aprecieri fiind încă ipotetice.

Pentru diagnosticarea hipo- sau hipermolibdenozei este necesară, după cum s-a arătat, dozarea oligometalului în sînge, ficat, urină și păr, alături de aprecierea activității enzimelor molibdenoproteice.

După cum s-a putut vedea, pînă în prezent în patologia umană nu s-au descris sindroame de carență sau intoxicație reală cu Mo. Deci, utilizarea sa ca *terapie de substituție vine mai puțin în discuție*. Se ridică însă problema intervenției sale terapeutice în intoxicația cu Cu și în unele forme de anemie care nu răspund la tratamentul cu fier.

În practică, forma sub care se poate administra molibdenul este molibdatul de amoniu în doze de miligrame, per os sau parenteral.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLAVAWAY, W. A. et al., Arch. Environ Health, 16, 342, 1968.
2. ANKE, M. et al., Arch. Tierenähr., 21, 505—513, 1971.
3. ANDERS, E. C. HILL, Federation Proc., 29, 776, 1970 (abstr.).
4. CHRISTOFOROV, B., MORIN, Y., Gaz. Méd. France, 87, 18, 2265—2272, 1980.
5. CARTWRIGHT, G. E., VINTROBE, A. M., Am. J. Clin. Nutr., 14, 224, 1964.
6. DOWDY, R. P., MARTONE, G., J. Nutr., 95, 191, 1968.
7. DARBY, N. J., *Symposium on Nutrition,* R. M. HERIOTT, Baltimore, 1953.
8. ENGEL, R. W. et al., J. Nurt., 92, 197, 1967.
9. FAVIER, A. et al., Gaz, Méd. France, 87, 18, 2229—2240, 1980.
10. FAVIER, A., MALJOURNAL B... Lyon pharmaceutique, 30, 4, 257—266, 1979.
11. GRECU, I., NEAMȚU, MARIA, ENESCU, L., *Implicații biologice și medicale ale chimiei anorganice,* Ed. Junimea, Iași, 1982.
12. GHERGARIU, SABIN, *Oligomineralele și oligomineraloze,* Ed. Acad. RSR, București, 1980.
13. GRACE, V. D. et al., *Proc. 3 rd. Int. Symp. ou Trace Element Metabolism in Man and Animals,* M. KIRCHGESSNER, Tech. Univ. München, 159—162, 1978.
14. GREEN, S., MAZUR, A., Science, 124, 1149, 1956.
15. GUBLER, C. Y., J. Am. Med. Ass., 151, 530, 1956.
16. GILLMAN, T., Nutr. Rev., 16, 353, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

SELENIUL

Seleniul este prezent în cantități mici în diferite alimente, cantitatea sa în vegetale și produsele de natură animală depinzînd în cea mai mare parte de bogăția solului în seleniu (D. M. HADJIMARKOS).

Seleniul este un constituent normal al laptelui de femeie. Studiile lui D. M. HADJIMARKOS și colab. privind concentrația seleniului în laptele de femeie, în zona Portlandului, arată o medie aritmetică ± eroarea standard de 0,021±0,003 ppm. Același autor constată că seleniul din laptele a 3 grupe de femei din zone geografice diferite variază puțin, fiind considerat practic o constantă (între 0,020± 0,001 și 0,021±0,003 ppm). Concentrația seleniului în laptele de mamă, ca și în laptele de vacă este considerată suficientă pentru a împiedica apariția unei patologii induse de deficitul de seleniu.

Limitele între nivelul aportului fiziologic (optim) de seleniu și doza minimă toxică sînt apropiate, fapt ce pretinde cercetări în continuare, pentru a se putea preciza rolul jucat de variațiile în plus sau în minus ale seleniului în patologie. B. L. REID și colab. au administrat la puii de găină suferind de „Exudative diathesis" un supliment de seleniu în alimentație în cantități diferite: 0,1; 0,5; 1 μg. Răspunsul cel mai bun a fost constatat la suplimentarea alimentației cu 0,1 μg, la doze mai mari observîndu-se o retardare a creșterii și alte efecte toxice de supradozare a seleniului.

METABOLISMUL SELENIULUI

Datele experimentale ale lui R. F. BURK și colab. demonstrează cu ajutorul ^{75}Se că există o legătură directă între cantitatea de seleniu din dietă și seleniul urinar. Cu cît cantitatea de seleniu din alimente depășește un anumit prag (la șobolan 0,054—0,084 μg), se va găsi un nivel cu atît mai ridicat al seleniului urinar. Excreția urinară este considerată calea majoră a eliminării seleniului din organism. Aceiași autori au arătat că după injectarea intraperitoneală a seleniului radioactiv (^{75}Se), excreția urinară a acestuia a crescut, pe măsură ce dieta a fost îmbogățită progresiv cu seleniu, de la 0 la

Scanned with OKEN Scanner

un μg. Eliminarea seleniului radioactiv prin fecale nu are o asemenea relație cu nivelul seleniului alimentar, considerîndu-se deci că rinichiul are rolul major în eliminarea surplusului de seleniu adus de dietă.

Cea mai mare cantitate de seleniu se găsește în ficat, rinichi, inimă și splină.

Seleniul a fost găsit în mai multe proteine purificate, ca: aldolaza, citocromul C, hemoglobina, miozina și ribonucleoproteinele. O parte din seleniul ingerat este incorporat în țesuturi sub formă de selenocisteină și selenometionină.

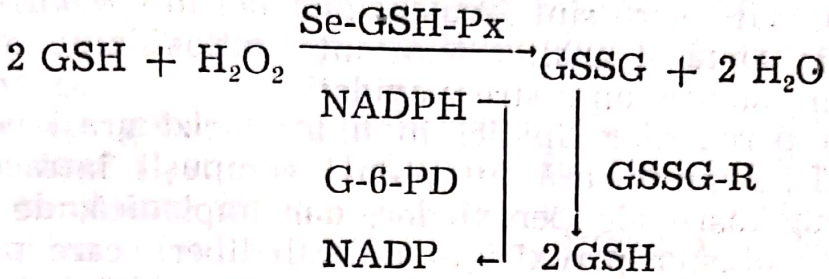
Studiile experimentale privind conținutul de seleniu în proteinele plasmatice au fost făcute de către F. R. BURK, prin metode cromatografice, utilizînd gel-filtrat. Datele arată că diferențele ce rezultă din legarea ^{75}Se de proteinele plasmatice depind de nivelul seleniului în dietă. De fapt, aceste lucrări confirmă în parte observațiile anterioare ale lui MILLER și anume că ^{75}Se se găsește într-un singur vîrf al curbei cromatografice, denumit vîrful B. Prin procedee chimice, dacă șobolanul sau alt animal de experiență nu a fost supus la o alimentație deficitară în seleniu, se mai obține un vîrf al curbei (vîrful A). Existența acestuia pare să indice că animalul a primit suficient seleniu în hrană și infirmă deci deficitul în seleniu. Se pare că Se se leagă de aceste proteine în timpul sintezei proteice. Experimentele au arătat că între 13,4% și 46% din totalul de ^{75}Se administrat se pierde, ceea ce sugerează că o parte a compușilor seleno-proteici poate fi distrusă sau că se produce o modificare a conținutului în Se a proteinelor, din cauza condițiilor de experiență. Natura compușilor seleno-proteici rămîne însă neclară. Seleno-trisulfitul amintit în literatura de specialitate, pare a se forma numai în prezența unui exces de seleniu, existînd din această cauză îndoieli dacă această substanță reprezintă o formă fiziologică a seleniului din proteine.

Rolul seleniului în fiziologia și biochimia organismului animal și uman este insuficient clarificat, dar cu toate acestea, cîteva date din literatura de specialitate merită o atenție aparte.

Cea mai importantă funcție a seleniului este cea legată de glutathion peroxidază (GSH-Px), enzimă a cărui cofactor este seleniul. Astfel, FLOHE a demonstrat, în 1971, că gruparea prostetică a GSH-Px eritrocitare bovine nu este de natură proteică, ci selenică, fapt dovedit de autor printr-o metodă spectrofotometrică. Date experimentale în același sens aduc și A. L. POPÉ și colaboratorii, precum și ROTRUCK. Mai mult decît atît, HOEKSTRA și colaboratorii precizează că există 4 moli de seleniu/mol de GSH-Px.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea GSH-Px poate fi schematizată astfel:



În locul apei oxigenate din reacția anterioară, în organism, figurează hidroperoxizii acizilor grași, de unde deosebita importanță a Se-GSH-Px în „inhibarea" peroxidării lipidelor, efect asemănător cu cel al vitaminei E.

A. L. POPE și colaboratorii demonstrează că seleniul protejează organismul de efectele nocive ale substanțelor oxidante, în prezența glucozei, în modelul experimental al autorilor fiind vorba de protejarea oxidării hemoglobinei.

Se-GSH-Px este o enzimă specifică pentru glutation, tripeptid sintetizat în următoarele reacții:

Acid glutamic + Cisteina + ATP $\xrightarrow{Mg^{++}}$ γ-glutamil — cisteină + ADP + P.

γ-glutamil cisteină + Glicocol + ATP $\xrightarrow{Mg^{++}}$ Glutation + + ADP + P.

Activitatea Se-GSH-Px este proporțională cu concentrația glutathionului. SCOTT și NOGUCHI, la fel ca și SMITH și CHOW, demonstrează că activitatea GSH-Px la șobolani este proporțională cu conținutul în seleniu din regimul alimentar. Creșterea relativă a activității GSH-Px odată cu suplimentarea seleniului în dietă, în condiții experimentale este un fenomen mai intens în plasmă, în celelalte țesuturi comportamentul fiind diferit: ficat > cord > rinichi > eritrocite = pulmon > mușchi. Activitatea GSH-Px diminuă, în grade diferite, în țesuturile animalelor supuse unei diete cu conținut scăzut în seleniu (în plasmă > ficat > rinichi > cord și pulmon, eritrocite > testicule).

Mecanismul prin care seleniul potențează activitatea GSH-Px nu a fost încă elucidat dar se crede că Se ar crește sinteza enzimei (B. L. O'DELL și colaboratorii).

Ficatul este organul central de detoxifiere al hidroperoxizilor, care au scăpat de celelalte posibilități de detoxifiere. Testiculele sînt cel mai bun exemplu de țesut care are nevoie de o cantitate mai mare de GSH-Px pentru a se proteja de efectele nocive ale hidroperoxizilor acizilor grași.

Scanned with OKEN Scanner

După cum s-a amintit GSH-Px joacă un rol major în detoxifierea lipidelor peroxidate, care sînt formate *in vivo*, în special în absența vitaminei E în dietă și a altor substanțe antioxidante sau la animalele care sînt supuse unui stress oxidativ.

Reducerea peroxizilor lipidici în hidroxiacizi grași netoxici de către Se-GSH-Px protejează nu numai compușii intracelulari de efectele distrugătoare ale peroxizilor, dar împiedică, de asemenea „decompoziția" acestor peroxizi în radicali liberi, care pot reinița peroxidarea. Prin această acțiune biologică deosebită, seleniul joacă un rol în stabilitatea structurii membranelor biologice a mitocondriilor, microsomilor și lizozomilor (A. L. TAPPEL).

Seleniul, aminoacizii sulfurați și vitamina E au o acțiune sinergică în nutriție și anume, protejează țesuturile de pericolul oxidativ.

Se crede însă că în cea mai mare parte efectele seleniului sînt independente de cele ale vitaminei E.

Între acțiunile seleniului, cele mai multe susținute numai pe baza datelor obținute prin diferite metode experimentale, amintim:

- Intervenția sa în ciclul glicolizei și al acidului citric, deși T. R. SHEARER susține, după experiențe pe rinichiul și ficatul de șoarece, că Se nu are nici un rol în aceste căi metabolice;
- Se este necesar absorbției vitaminei E;
- Ca și vitamina E, seleniul are un rol în imunitate. Astfel, vitamina E intervine în sinteza IgG, în timp ce o dietă bogată în seleniu favorizează sinteza IgM. J. E. SPALLHOLTZ și colaboratorii demonstrează că un nivel fiziologic al seleniului în dietă favorizează răspunsul imunitar primar la șoareci.
- Excesul de seleniu în alimentație, deci în organism, acționează negativ în metabolismul sulfului, ducînd și la inhibarea activității unor enzime ca dehidrogenaza succinică, ureaza, colinoxidaza, prolinoxidaza.
- O cantitate toxică de Se poate inhiba mitozele la embrion, rezultînd un os și un cartilaj anormal.

ROLUL VARIAȚIILOR SELENIULUI ÎN PATOLOGIE

În patologie, se cunosc pînă în prezent puține date privind excesul sau deficitul de seleniu. PRASAD ANANDA, S. și colaboratorii ca și alți autori arată că seleniul poate preveni necroza hepatică la șoarece și la porc, boală cu evoluție fatală, „exudative diathesis", la găini și curcani, distrofia musculară nutrițională la miei, viței și puii de găină. De asemenea, seleniul ar împiedica instalarea unor degenerări cu caracter necrotic la nivelul inimii, ficatului, mușchilor și rinichilor la șobolani, starea patologică rezultînd din deficiența

Scanned with OKEN Scanner

mixtă din alimentație a seleniului și vitaminei E. În mecanismul de producere a acestor boli este implicată tocmai lipsa de „inhibare" a peroxizilor acizilor grași în condițiile unui deficit de seleniu și/sau de vitamina E.

În pediatrie are o mare importanță părerea elaborată de către MONEY în 1970 și anume că deficitul în vitamina E și/sau carența de seleniu constituie un factor posibil al determinării morții subite (SID = sudden infant syndrom). J. W. RHEAD și colaboratorii, în investigațiile lor, nu confirmă însă ipoteza conform căreia vitamina E și/sau deficitul de seleniu au un rol primar în etiologia SID. Problema rămîne deschisă, fiind deosebit de interesantă, cunoscînd faptul că în primele luni de viață există un nivel scăzut al protecției antioxidante, ceea ce ar duce la creșterea fragilității capilare și a permeabilității vaselor, cu apariția unor modificări degenerative tisulare, mai ales în mușchi precum și la creșterea susceptibilității la stressul respirator.

Într-un studiu privind comportamentul seleniului în sîngele copiilor suferind de sindrom de malnutriție proteinocalorică, J. RICHARD LEVINE și ROBERT E. OLSON ajung la concluzia că plasma acestor bolnavi conține în mod semnificativ mult mai puțin seleniu, comparativ cu plasma lotului martor, format din copii sănătoși. Seleniul din eritrocite a fost găsit la malnutriți însă sensibil egal cu cel constatat la lotul martor. Acest fapt sugerează, cel puțin din punct de vedere teoretic, că deficitul de seleniu se instalează cu dificultate, existînd posibilitatea de a se recurge la seleniul intracelular.

HADJIMARKOS face în studiile sale unele precizări. Suplimentînd zilnic timp de 10—14 zile cu 25 μg seleniu dieta copiilor suferind de kwashiorkor (malnutriția protidică), care nu au mai crescut în greutate timp de 2—5 săptămîni, autorul obține la bolnavii săi o creștere rapidă în greutate. S-a folosit, la copii suferind de kwashiorkor, făină de oase de pește (Fish flour), care conține 1,8 μg seleniu/gr.

În legătură cu suplimentarea dietei în seleniu trebuie precizat că studii epidemiologice la copii și animale indică, prin rezultatele obținute, faptul că seleniul crește susceptibilitatea la apariția cariilor dentare.

La animale, excesul de seleniu — în doze toxice — duce la orbire, meteorism exprimat, hipersialoree, paralizia mușchilor și tulburări respiratorii.

În concluzie, deși fiziologia și biochimia seleniului sînt încă insuficient clarificate, discuțiile în patologie legate de variațiile acestui element în organismul omului și animalelor au fost deja deschise.

Scanned with OKEN Scanner

ZINCUL

GENERALITĂȚI

Încă în secolul trecut, PAULIN (1869) atrage atenția asupra importanței zincului în biologie, evidențiind acțiunea sa favorabilă pentru dezvoltarea culturii de Aspergillus niger. Cu 40 de ani mai tîrziu SOMMER și LIPMAN (1909) arată că acest oligomineral este un component indispensabil în nutriția anumitor plante superioare. Același rol esențial este confirmat de către G. BERTRAND (1934) și M. JAVIELLIER (1951) pentru regnul animal: intervenția sa în fenomenele de reproducere și alăptare, prezența sa în hematii, rolul său posibil în eliberarea gazului carbonic respirator și acțiunea sinergică cu unele vitamine (aneurina).

Lucrările de pînă acum au pus în evidență larga sa difuziune în regnul animal și fac să se întrevadă importanța sa fiziologică. TOOD (1934) dovedește că acest oligomineral este necesar în procesul de creștere la șobolani. Cercetările lui ELVEHJEM și HART (1934) au relatat obținerea carenței de zinc la diferite animale. SCOOT și FISHER (1935) invocă asocierea, în stare fiziologică, a zincului la insulină. Studiile lui UNDERWOOD (1971) vin să facă cunoscute diversele efecte ale deficitului de Zn la animal: modificări ale apetitului, întîrziere în creștere, paracheratoză cu alopecie, inhibarea dezvoltării sexuale cu oprirea în creștere a testiculului și a spermatogenezei la masculi, iar la femele blocarea estrului, sterilitate, uneori o naștere patologică. Mai sînt prezente modificări hematologice caracterizate prin limfopenie și creșterea valorii hematocritului, tulburări de comportament.

Primul pas în înțelegerea modului de intervenție a zincului în fenomenele vieții l-a marcat descoperirea lui KEILIN și MANN (1940), care au demonstrat că Zn intră în constituția moleculei de anhidrază carbonică, condiționînd în mod specific activitatea sa enzimatică. Zincul apare deci ca un oligoelement capital în schimburile gazoase respiratorii.

Această descoperire a reprezentat punctul de plecare al unor serii de cercetări care să dovedească intervenția și prezența Zn în numeroase alte enzime. Lucrările lui VALLÉE și a școlii sale (1949—1955) au pus în evidență rolul Zn ca și constituient al diverselor

Scanned with OKEN Scanner

dehidrogenaze (malică, alcoolică, lactică, glutamică) și carboxipeptidaze (A și B pancreatică).

Treptat s-a demonstrat prezența Zn în fosfataza alcalină, alfamonoxidaza, aminopeptidaza și triptofandesmolaza. Multe enzime sînt activate de către Zn, acesta avînd deci rol de cofactor al respectivelor sisteme enzimatice: arginaza, enolaza, fitaza, timidinchinaza, o serie de peptidaze, izomeraze, aldolaze. Zn influențează metabolismul hidraților de carbon, a lipidelor și a proteinelor. Este implicat în sinteza ADN și ARN, a proteinelor bogate în sulf etc.

La om, PRASAD, în 1963, incriminează carența de Zn în etiologia unor nanisme ce se însoțesc cu hipogonadism, întîlnite la unele persoane din Egipt. RONAGHY și colab. (1969) găsesc deficitul de Zn larg răspîndit printre populația rurală de pe platourile înalte ale Iranului, hrănită aproape în exclusivitate cu proteine de origine vegetală.

Aceste fapte justifică acordarea unui rol din ce în ce mai important pe plan biologic și patologic ionului de Zn. Se tinde, actualmente, a considera Zn ca unul din oligoelementele a cărui rol metabolic este capital (GUILLARD, O. și colab., 1981).

Concentrația slabă a Zn în organism face dificilă dozarea sa și, în consecință, frînează cunoașterea aprofundată a rolului pe care îl deține în biologie și patologie. Tehnicile chimice cum ar fi metoda cu dithizonă (CHARLOT, 1966) sînt laborioase și relativ puțin sensibile.

Activarea neutronică (MIKAC-DEVIE, 1970) pretinde laboratoare specializate, fiind practic mai dificil de întrebuințat ca și o metodă uzuală.

Spectrofotometria cu absorbție atomică, descoperită de către WALSH, ALKEMADE (1955), vine să pună la dispoziție o metodă de dozare precisă, sensibilă și simplă. Ea a deschis noi perspective în cunoașterea statusului diferitelor oligominerale în organism. Spectrofotometria cu absorbția atomică în flacără permite să se dozeze concentrații de ordinul µg/ml (10^{-6} gr), iar absorbția atomică fără flacără permite să se aprecieze a douăsprezecea parte din ng/ml (10^{-10} gr) (KURZ, 1973).

La recoltarea produselor biologice se impune luarea unor precauții care să evite contaminarea acestora prin ac, seringă etc. Se prescriu mai cu seamă folosirea dopurilor de cauciuc (URQUHART, 1978). Pentru dozarea sanguină corectă se va evita orice hemoliză, iar pentru dozarea tisulară, este necesar să se practice o dizolvare acidă înainte de spectrofotometrie. Astfel, din 1955 și pînă în zilele noastre numărul mare de lucrări publică rezultate nu întotdeauna

Scanned with OKEN Scanner

concordante în ce privește carența experimentală de Zn, necesitățile zilnice de Zn, rolul metabolic al oligoelementului, în special ca și constituent al unor enzime, influența unor factori asupra absorbției și retenției sale. Asemenea greșeli au făcut să se semnaleze deficitul de Zn neexplicabil, apărut în condiții naturale.

Cantitatea totală a Zn în organismul unui adult a fost estimată la 2 gr (1,4—3 gr), repartizată în mod variabil după țesut, fiind aproximativ jumătate cît a Fe, de 10 ori mai mare decît a Cu și de o sută de ori mai mare decît a Mn.

Conținutul în Zn a diferitelor organe variază de la 10—200 γ/gr țesut proaspăt, cele mai multe organe conținînd între 20—30 γ Zn/gr.

Este dificil să se stabilească valori standard pentru concentrațiile tisulare de Zn, ele fiind dependente în mare măsură de aportul alimentar, de vîrstă, anotimp, sex, prezența în exces a antagoniștilor în alimente (Ca, Cd, Cu, fitați, aminoacizi), stări de stress și alți factori greu de stabilit.

ANKE și SCHNEIDER (1971) constată la om un dimorfism sexual, în sensul că organismul femeilor conține mai mult zinc total decît al bărbaților. Este stocat cu precădere în țesuturi cu calcifiere și sinteză de proteine active, în piele, fanere, pancreas și ochi. În celule, Zn se găsește în nucleu peste 30%, în mitocondrii și ribozomi, cîte 10%. Zn din nucleol ar fi implicat în mitoză (HENNIG, A., 1972).

Sîngele total conține în jur de 0,9 mg/100 ml. În ser, concentrația normală variază între 80—170 γ/100 ml cu o valoare medie de 124 ± 16 γ/100 ml. Hematiile conțin 1,44 mg/100 ml celule, ceea ce revine 80% din zincul sanguin total sub formă de anhidrază carbonică. De aceea trebuie acordată o atenție deosebită dozării Zn seric, care nu are valoare semnificativă decît în absența oricărei hemolize. Leucocitele conțin 3% din Zn sanguin total. Dozările făcute individual pe leucocit arată un conținut de 25 ori mai mare decît în hematie.

Concentrația Zn în ser a fost considerată constantă, fără variații nictemerale, nici după sex, mai crescut la nou-născut, la care, dimpotrivă, conținutul în eritrocite este 1/4 din valoarea adultului și crește progresiv pînă la 12 ani (BERFENSTAM, R., 1952). Această situație corespunde cantității reduse de anhidrază carbonică găsită în hematiile nou-născutului prematur și normal (STEVENSON, S. S., 1943).

Sensibilitatea metodelor de dozare actuale permite să se ia în considerare variații care prin tehnicile vechi erau inaparente sau nesemnificative. Zn seric pare, în realitate, să sufere un ritm circadian (LIFTSCHITZ, 1971, WALKER, 1978): un maximum între ora 8 și 10

Scanned with OKEN Scanner

și un minimum nocturn între ora 2 și 6. Dacă în privința concentrației zincului, legată de sex, părerile sînt contradictorii, în timpul graviditătii, variațiile sînt semnificative: Zn seric scade progresiv, cu 20% pînă la 16 săptămîni, și cu 35% pînă la 38 săptămîni de graviditate (HAMBIDGE, 1974). Factorii de variație confirmă valoarea diagnostică relativă a unei asemenea dozări test.

Datele experimentale, clinice și de laborator, uneori contradictorii, oferite de literatura medicală actuală sugerează necesitatea urmăririi comportamentului Zn în variate stări fiziologice și patologice. N. MIU și colab. (1979) au luat în studiu două loturi de cîte 32 subiecți: parturiente și nou-născuți la termen, cărora li s-au determinat Zn seric prin metoda spectrofotometrică. Rezultatele, exprimate în micrograme la sută, au fost prelucrate statistic. La parturiente, s-au recoltat cîte două prize de sînge, prima înainte de naștere cu 1—2 zile, iar a doua din cordonul ombilical în momentul secționării sale. Rezultatele au fost comparate cu cele ale unui lot martor de femei sănătoase negestante. Concentrația Zn a fost găsită, la parturiente, mult crescută față de normal ($165,21 \pm 40,34$, martor $127,00 \pm 20,30$ μg%), p mai mic decît 0,001. În cordonul ombilical, rezultatele sînt apropiate ($153,52 \pm 34,48$ μg%), cu diferențe de asemenea semnificative față de normal.

La nou-născut, s-au examinat două eșantioane de sînge recoltate la 2 zile și la 5 zile după naștere, rezultatele fiind comparate cu un lot care a cuprins sugari și copii sănătoși între 1—3 ani. Prima determinare evidențiază o valoare sensibil egală cu cea a mamei ($162,46 \pm 34,15$ μg%), iar lotul martor ($130,45 \pm 31,07$ μg%), p fiind mai mic de 0,01.

Datele pledează pentru trecerea placentară a metalului, fiind regăsit la nou-născut în aceeași proporție ca și la mamă. În ziua a 5-a de viață, valorile Zn în ser sînt semnificativ scăzute, atît față de nivelul din ziua a 2-a de viață, cît și față de lotul martor ($102,28 \pm 10,85$ μg%), p mai mic de 0,01.

Se ridică ipoteza dacă această zinchemie în scădere nu s-ar datora unei activități enzimatice din ce în ce mai intense, știut fiind faptul că multe sisteme enzimatice la nivele tisulare diferite necesită Zn^{2+} și dacă acest plus adaptativ nu duce la creșterea eliminării Zn prin urină. Valorile zincului seric, mai ridicate la parturiente, se interpretează ca fiind un răspuns la stressul dureros provocat de actul nașterii.

Forma sub care zincul se găsește în sînge (în ser și în proteinele din plasmă) este asemănătoare cu a calciului: o formă neionizabilă (34% din Zn seric) care ar fi puternic combinată cu globulinele și albuminele plasmatice; forma ionizabilă, practic liberă (66% din Zn seric), slab legată de albumine, care ar reprezenta, se pare,

Scanned with OKEN Scanner

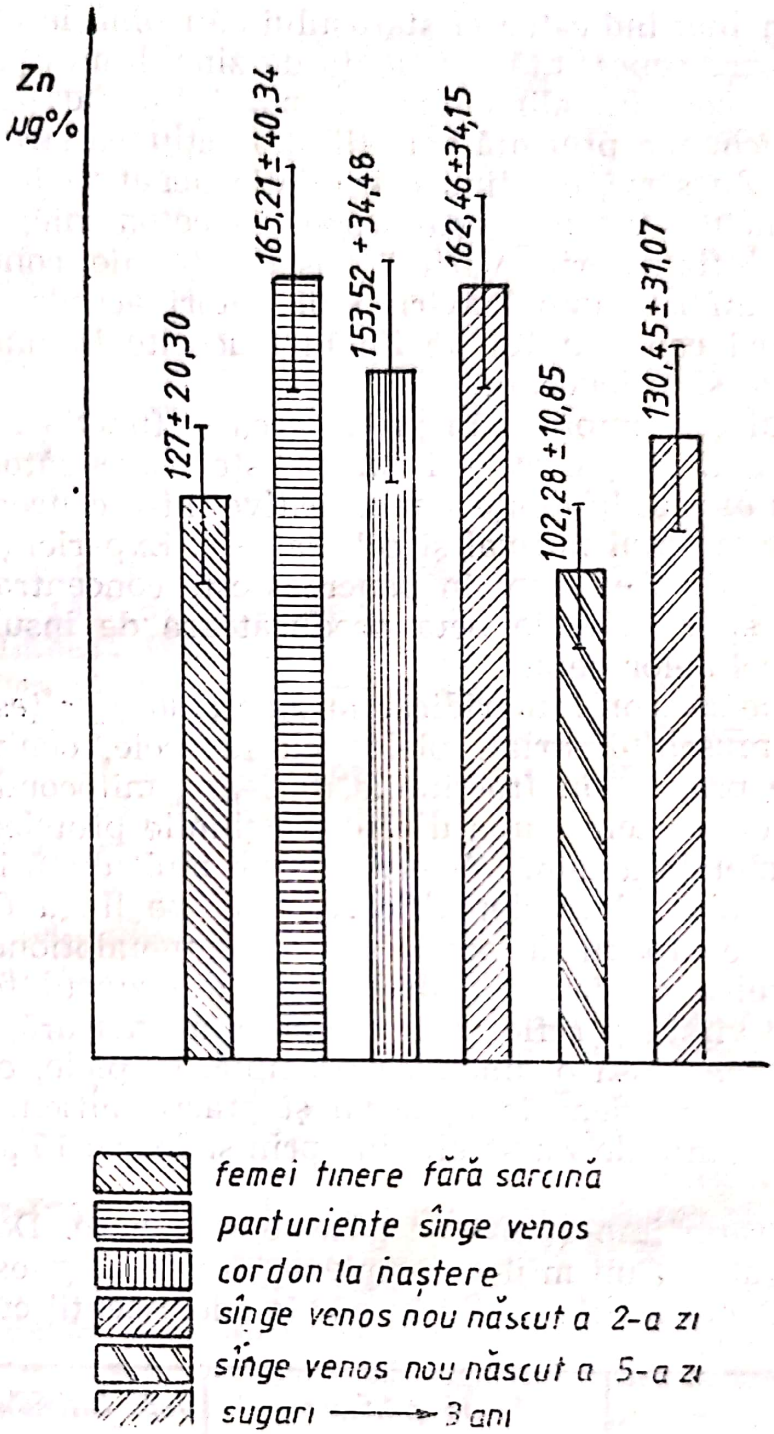


Fig. 25. **Comportamentul zincului în ser la parturiente și nou-născuți.**

forma de transport a metalului (VIKBLADLA, I., 1951 citat de PERRAULT, M., 1958). În general, dozarea se efectuează global asupra ambelor forme. Nu se cunoaște proteina transportoare în plasmă.

Concentrația sanguină este dependentă de o serie de factori: aportul alimentar carențat este urmat de scăderea Zn plasmatic care se ameliorează la adausul extern, fapt care face ca Zn seric să fie

Scanned with OKEN Scanner

considerat un bun indicator al statusului său pînă la atingerea unei concentrații care reprezintă suficiența de zinc, limită peste care nici o creștere a aportului alimentar nu mai influențează concentrația sanguină. Zinchemia prezintă variații sub acțiunea stressului; hipertermia scade Zn seric, existînd o corelație negativă între aceasta și corticoizi. Zincul seric mai este scăzut în cetonemie, de asemenea în procesele inflamatorii. Variații însemnate ale concentrației de zinc apar în diferite îmbolnăviri: unii autori acordă valoare diagnostică scăderii conținutului de Zn în leucocite în unele boli neoplazice precum și în leucemii.

Deși zincul este implicat în producerea și funcția insulinei, conținutul său total în pancreasul uman este asemănător cu a altor țesuturi și nu există diferențe semnificative între concentrația zincului pancreatic la omul normal și cel diabetic. Experiențe pe animale au evidențiat că Zn existent în pancreas este concentrat în insulele Langherhans și în celulele beta producătoare de insulină, el activînd funcția celulelor beta.

Alte organe cu conținut ridicat în zinc (180 γ/gr țesut proaspăt) sînt ficatul, mușchiul striat, pielea cu fanerele, ochiul. În hepatocit, Zn este prezent în fracțiunile nucleare, mitocondrii și supernatant, legat de proteine, una dintre fracțiunile proteice fiind identificată ca o metalotioneină. Aceasta crește mult după injectarea de Zn, sugerînd rolul ei în detoxificare. Deci pe lîngă Ca și Cu, la fel și zincul este capabil să inducă sinteza de metalotioneină.

La om, pielea cu fanerele dețin 25% din zincul total, valoare care crește cu vîrsta și reflectă, într-o oarecare măsură, statusul zincului, fără a avea însă o dinamică promptă. În piele, este eterogen repartizat, mai abundent în epiderm și practic absent în derm. O cantitate importantă de Zn se elimină prin sudoare: 15 μmol/l (PRASAD, 1963).

O concentrație importantă se găsește în fanere. Dozarea Zn în păr este utilizată ca un mijloc complementar de diagnostic al carențelor fruste. Concentrația de Zn în păr la adolescenții cu nanism din

Plasmă	18,35 ± 1,5 μmol/l	după UNDERWOOD 1971
Hematii	216	după UNDERWOOD 1971
Urină	10 ± 3	după UNDERWOOD 1971
Sudoare	15	după PRASAD și col. 1963

Fig. 26. Concentrația zincului în sînge, urină și sudoare, după Underwood, 1977

Scanned with OKEN Scanner

Orientul Mijlociu se rezumă la valori de 54,1±5,5 ppm, crescînd considerabil la suplimentarea orală (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Concentrații crescute de Zn se găsesc în ochi, legat de cisteină, în celulele cu bastonașe. Funcția sa nu este precizată la acest nivel. *In vitro*, s-a dovedit că Zn legat de cisteină captează energia luminoasă și o transformă în energie electrică, fapt ce nu a putut fi dovedit *in vivo*, dar este știut că chelanții afectează acuitatea vizuală la carnivore (LAUWERS, H., 1970, citat de GHERGARIU, S.).

Cantități mari de zinc se găsesc la omul normal în prostată (860 ± 96 γ/gr țesut sec). Poate să existe un paralelism între concentrația zincului în glandă și activitatea sa funcțională.

Distribuția zincului în organism a putut fi dovedită prin experiențe pe șoarece și cîine, prin utilizarea ^{65}Zn (VALLÉE, B. L., 1949). În primele 24 ore, dispare din plasmă cea mai mare parte din doza injectată, găsindu-se rapid după administrare, în ficat. Alte organe care fixează trasorul la fel de repede sînt rinichiul, pancreasul, hipofiza și mai puțin rapid hematiile, creierul, mușchii și pielea. Singurele țesuturi care acumulează progresiv metalul sînt hematiile și osul. O cantitate foarte mică de ^{65}Zn mai poate fi pusă în evidență în sînge și după 8—12 luni.

Necesitățile în zinc la om nu sînt cunoscute cu precizie, variază în funcție de vîrstă și anumite stări: sînt mai mari în puseele de creștere accentuată din copilărie, graviditate, lactație, activitate funcțională intensă; par identice la cele două sexe.

Necesitățile în Zn la omul adult, calculate prin metoda factorială, sînt de 2,2 mg/zi. Dar cantitatea pe care alimentația trebuie să o conțină, pentru a acoperi acest necesar, variază după compoziția regimului și disponibilitatea zincului. Acesta este prezent în aproape toate sursele alimentare, dar adesea este legat puternic în chelate (Ca-Zn-fitat), care îi limitează disponibilitatea biologică (pîine albă, legume). La fel Na_2-EDTA, Na_2Ca EDTA, D-penicilamina măresc excreția zincului, deci cresc necesarul. Pentru a satisface cerințele în zinc, dacă disponibilitatea acestuia nu se face decît într-o proporție de 10% sînt necesare 22 mg/zi. O alimentație obișnuită asigură un aport de 5—22 mk Zn/zi, cu o medie de 10—15 mg. Ea pare să acopere necesitățile în condițiile în care nu conține un exces în antagoniști și cînd aportul de proteine animale este normal, zincul avînd deci o disponibilitate bună (UNDERWOOD, E. J., 1977). Față de necesarul zilnic acceptat a fi 10—15 mg/zi, la fete preadolescente, necesarul este de aproximativ 4,2 mg/zi. În țările dezvoltate nu se semnalează deficitul de Zn prin carențe de aport.

Un studiu efectuat de către C. SCHLAGE și B. WORTBER (1972), pe loturi de copii între 3—5 ani și 10—13 ani, care au consumat apro-

Scanned with OKEN Scanner

ximativ 6 mg/zi, primul lot, și aproximativ 10 mg/zi al doilea, ceea ce ar totaliza în jur de 0,2—0,4 mg Zn/kg/zi, cu descreștere ușoară prin înaintarea în vîrstă, a dus la dezvoltare staturo-ponderală corespunzătoare. Consumul a fost apreciat ca fiind adecvat.

Cercetările întreprinse pe un lot de nou-născuți alimentați cu lapte de mamă înregistrează consumuri zilnice de 0,7—5 mg. Deși laptele de mamă are un conținut relativ redus în Zn, nu se ajunge la un bilanț negativ, echilibrarea făcîndu-se prin restrîngerea excreției. Datele sînt comparate cu cele obținute de VOROBEVA, A. J. și BOLSANINA, N. A. (1965) care găsesc un consum mai mare, în medie 7,1 mg Zn/zi, la preșcolarii cărora li s-a administrat un regim liber. La adulți, aportul de Zn găsit este în jur de aproximativ 10—15 mg/zi, ceea ce revine la o medie de 0,2 mg/kg.

Corelînd conținutul zincului cu ceilalți principii alimentari, MURPHY, E. W., 1971, găsește o corelație relativ înaltă între zinc și proteine la școlarii din SUA. Alimentele care conțin mai mult de 10 ppm Zn în principal sînt cele cu un conținut mare de proteine. De unde ipoteza că deficiența de zinc este un factor care ar putea semnala carența de proteine. Pornind de la datele raportate de studii efectuate pe sugari în Suedia, Germania și mai recent în Noua Zeelandă, care relatează nivel plasmatic de zinc la sugari, aproximativ egal cu cel de la adulți, în discordanță cu datele obținute la sugarii americani unde concentrația Zn plasmatic a fost găsită mai mică, WALRAVENS, A. Ph., HAMBIDGE, K. M. (1977) inițiază o cercetare în acest sens. Nivelul mediu al zincului plasmatic la sugari de 3—6 luni din Denver a fost de 30% respectiv 20% mai mic decît la adult. Se semnalează un declin rapid de la naștere pînă la 5 ani al concentrației de Zn din păr la copiii americani, comparativ cu cei din Anglia sau Tailanda. S-a notat că la pacienți cu dezvoltare defectuoasă și apetit scăzut, nivelul Zn în păr și plasmă este și mai scăzut, iar, în unele condiții, greutatea normală nu a fost atinsă decît atunci cînd s-a început suplimentarea cu Zn (vezi fig. 27).

Investigațiile efectuate au dus la concluzia că unul din factori ar putea fi conținutul scăzut de zinc din unele preparate de lapte larg utilizate (Similac, Enfamil) mai mic decît al laptelui de vacă sau de femeie. Efectele suplimentării Similacului cu sulfat de Zn au fost evaluate într-un studiu de control „dublu orb", care a inclus 68 sugari englezi născuți la termen cu greutate corespunzătoare. La lotul test suplimentarea s-a făcut cu 5,8 mg Zn la litru, iar pentru copiii martor cu 1,8 mg Zn/litru, pînă la vîrsta de 6 luni. Datele antropometrice la vîrsta de 3 luni nu au decelat diferențe semnificative între cele două grupuri. În schimb, măsurătorile de la 6 luni au fost semnificative la grupul test care a primit laptele îmbogățit,

Scanned with OKEN Scanner

ȚARA	SUBIECȚI	Zn plasmatic ug/100 ml
SUEDIA (1952)	(11) copii 0,5-3 luni	96 ±48
	(15) copii 4-11 luni	127 ± 29
	(84) adulți	110 ± 18
GERMANIA (1971)	(10) copii 1-12 luni	111 ± 16
	(16) adulți	109 ± 11
DENVER USA (1975)	(20) copii 3 luni	61 ± 10
	(16) copii 6 luni	72 ± 8
	(20) adulți	89 ± 11

Fig. 27. Nivelul zincului plasmatic în copilărie, după Ph. A. Walravens, 1977.

semnalîndu-se o diferență medie de 535 gr în greutate și 2,1 cm în lungime, față de grupul de control. Nivelele concentrației plasmatice ale Zn au fost în schimb semnificativ crescute la vîrsta de 3 luni la toți sugarii care au primit laptele îmbogățit, iar la 6 luni numai la băieții care au primit suplimentul, față de cel al băieților din grupul de control. După vîrsta de 6 luni, sugarii au fost comutați pe lapte de vacă și urmăriți în continuare. La vîrsta de un an, la fetițe, nu s-au mai găsit creșteri semnificative a greutății și taliei, în schimb băieții marcau un plus mediu a ponderei cu 602 gr iar a taliei cu 1,83 cm față de grupul de control. Zinchemia a fost mai mare la ambele sexe din grupul test (194,2± 3,8 µg/100 ml) față de cea a martorilor (80,7±5,9 µg/100 ml).

În 1974, s-a întreprins un studiu asupra statusului nutrițional al Zn la copii între 3—5 ani, proveniți din familiile sărace din cartierele din vestul Denverului, cuprinși în programul Denver Head Start. Dezvoltarea staturo-ponderală a rămas cu mai mult de 10% sub valorile obținute la copiii din „Iowa Grils" din familiile de condiție socială medie. Este evident faptul că diferențele de înălțime la această vîrstă rezidă din factorii de mediu care includ și nutriția (Fig. 28). Concentrația Zn în păr a fost semnificativ scăzută la 49% din copiii de la „Head Start" (sub 70 ppm), în timp ce, la cei din lotul martor, doar la 19% (p mai mic de 0,005). Hipozinchemia

sub 68 μg/100 ml a fost găsită la 25 din 74 copii Head Start și numai la unul din grupul de control, diferența avînd semnificație severă. Fosfataza alcalină, scăzută sub 250 U.I./litru (normal 250—850 U.I./litru), s-a întîlnit într-un procent de 20,30%, iar hipovitaminoza A a fost prezentă cu valori între 10—20 μg/100 ml, într-un procent de 27%, și sub 10 μg/100 ml, la 8,5% (normalul fiind 24,9 μg/100 ml).

Surse alimentare cu un conținut crescut de Zn sînt produsele de origine animală: carnea, ficatul conțin 2—6 mg/100 gr, laptele 0,3—0,5 mg, brînza 1,5—5 mg, peștele și alte produse de mare 1,5 mg, ouăle 0,7—1 mg, asociat la vitelină componenta proteică a lipovitelinei. Dintre vegetale sînt incluse cele bogate în clorofilă (spanac), grăunțele de leguminoase (fasolea, lintea), precum și nucile. Făinurile de cereale conțin de asemenea Zn, dar o mare parte se pierde prin măcinare, astfel că conținutul de Zn din făină este inferior celui din semințele de grîu. Pîinea ca și grăsimile, zaharurile rafinate, fructele, citricele și vegetalele sînt sărace în zinc.

Conținutul în Zn al alimentelor poate fi influențat favorabil de natura solului și a tratamentelor aplicate lui.

Laptele de mamă are un conținut variabil în zinc după femeie și perioada de lactație, situîndu-se în jur de 0,4 mg/100 ml (3—5 mg/l). Cel de vacă este cu puțin mai bogat decît cel de mamă, în schimb, unele preparate de lapte maternizat par să aibă un conținut în Zn relativ scăzut. În colostru, Zn este aproximativ de 4 ori mai concentrat (20 mg/l). Zn din lapte urmează o dinamică activă asemănătoare cu cel din ser, concentrația sa scade treptat într-un experiment de depleție, ajungînd de la 7 mg/l la 3,2 ppm, după 6 săptămîni. În acest fel, concentrația Zn din lapte reflectă aportul de Zn alimentar (KIRCHGESSNER, M., 1975). Recent HURLEY, L. S. și

SUBIECȚI	Zn din păr μg/g	Zn plasmatic μg/100 ml
Head Start	(74) 87 ± 5,9	(74) 74,6 ± 1,4
Control	(42) 13 ± 8,3 *	(26) 84,2 ± 2,9 *

* $p < 0,005$

Fig. 28. Concentrațiile zincului plasmatic și din păr, după Ph. A. Walravens, 1977.

Scanned with OKEN Scanner

colab. (1978) au descoperit în laptele de femeie un ligand care fixează Zn și care lipsește în laptele de vacă. Prezența sa ar crește absorbția Zn la nou-născut, la care mecanismul normal de absorbție intestinală a Zn este absent sau imaturat. În felul acesta, s-ar explica eficiența laptelui de femeie în tratamentul acrodermatitei enteropatice, probabil prin creșterea absorbției de Zn.

În *ouă*, Zn se găsește în cea mai marte parte în gălbenuș. Sărăcia albușului în Zn a făcut ca acesta să fie folosit în dietele de provocare a carenței experimentale.

Teoretic, un regim alimentar obișnuit conține Zn în cantități suficiente, care să acopere necesitățile organismului uman, dacă se ține cont de gradul de absorbție și de disponibilitate biologică, motiv pentru care în întocmirea rațiilor alimentare trebuie să se aibă în vedere toți factorii capabili să interfereze Zn. Suplimentarea hranei cu Zn se poate face fără teamă de o eventuală supradozare toxică, aceasta fiind mult superioară celei biologic active.

METABOLISMUL ZINCULUI

Absorbția zilnică medie la om de 10—15 mg are loc în intestinul subțire printr-un fenomen de transport activ predominant în duoden și jejun (LEREBOURS și GALMICHE, 1978).

Absorbția la nivelul stomacului și a colonului este neglijabilă. Ea se realizează în două etape: a) captarea de către mucoasa intestinală; b) transferul în sînge.

Preluarea Zn de către mucoasa intestinală este condiționată de către concentrația sa plasmatică. Creșterea conținutului în Zn plasmatic și tisular determină scăderea captării sale din lumenul intestinal, precum și a absorbției sale și, invers, absorbția ^{65}Zn este crescută în stări de deficiență. O tulburare în absorbția intestinală se întîlnește în acrodermatita enteropatică la om.

În carența de Zn, concentrația sa din mucoasa intestinală scade, dar crește captarea și absorbția metalului. Numeroase cercetări cu izotopi radioactivi au permis cunoașterea mecanismului de absorbție. În general, absorbția ^{65}Zn, după administrarea orală, este rapidă, activitatea tisulară atingînd vîrful maxim în 4 ore, scade ulterior cu o absorbție de 50,8%, majoritatea eliminîndu-se prin fecale (20—75%), în 15 zile. Mecanismul de absorbție nu este încă complet elucidat. Mai mulți autori recunosc existența unui factor care leagă Zn în intestin. Pentru G. W. EVANS și JOHNSON (1976—1977), acest

Scanned with OKEN Scanner

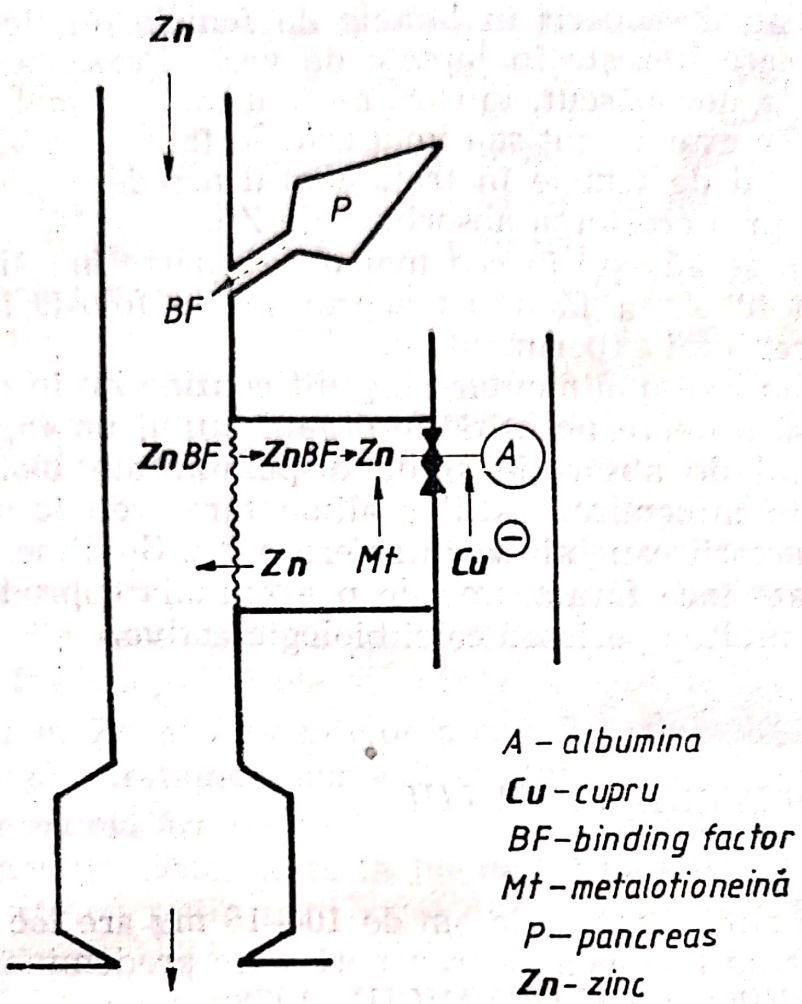


Fig. 29. Absorbția zincului, după E. Lerebours, 1978.

factor ar fi o prostaglandină P.G.E_2, secretată de pancreas în lumenul intestinal. Autorii obțin diminuarea absorbției prin ligaturarea canalelor pancreatice. P.G.E_2 ar fi prezentă și în laptele matern, absentă însă în cel de vacă, permițînd la sugari absorbția zincului. Zn legat de binding-factor formează un complex *Zn-binding-factor* care este transportat prin microvilozități în celulele epiteliale. La acest nivel, Zn pare a se fixa pe un loc specific de legătură din membrana bazală. Este astfel eliberat în sînge prin fixarea pe albumină, după un proces saturabil. Alfa$_2$-macroglobulina joacă un rol aproape nul în fixarea Zn absorbit, în timp ce ea fixează 30—40% din Zn seric (PRASSAD, A. S., 1970).

Alte lucrări citează prezența unei metaloproteine sanguine denumită metalotioneina (RICHARD, COUSINS, 1977), factor de frînare a absorbției, care ar avea un rol inhibitor asupra eliberării Zn din complexul Zn-binding factor la nivelul membranei bazale a enterocitului. Secretată de ficat, sinteza sa hepatică crește cînd concen-

trația sanguină a Zn este crescută. S-a sugerat că și mucoasa intestinală ar fi capabilă să sintetizeze metaloproteina care la acest nivel ar sechestra Zn împiedicînd absorbția sa ulterioară. Recent, HURLEY (1979) atribuie citratului același rol.

Studii izotopice au pus în evidență un fenomen de *secreție intestinală* a Zn de-a lungul întregului intestin, independent de secrețiile biliopancreatice. Deși încă ipotetic, fenomenul merită să fie reținut pentru studiile balanței de Zn, absorbția netă constituind suma algebrică a două mișcări în sens opus, după cum pentru aprecierea corectă a excreției fecale, alături de Zn din aportul alimentar, se va avea în vedere și Zn endogen.

Mecanismele de reglare a absorbției par să fie de mai multe feluri. Există mai probabil o *autoreglare* a absorbției prin intermediul concentrației albuminei legate de Zn, care reflectă conținutul global al organismului, și, pe de altă parte, *participarea metalotioneinei*. O serie de factori influențează absorbția intestinală a metalului care este de aproximativ 25%. Un rol primordial revine calciului în exces. Singur sau asociat cu excesul de fosfor, crește necesarul de zinc, se pare printr-un efect de potențializare a fitaților, fiind capabil să determine carența secundară chiar în condițiile unui aport de zinc considerat normal.

Cuprul ar intra în competiție cu Zn, inhibînd absorbția acestuia fără modificarea fazei de penetrație enterocitară, probabil prin competiție la nivelul locurilor de legătură a albuminei (EWANS, G. W., 1975), acțiune care dealtfel este bilaterală, sugerînd posibilitatea unei căi de absorbție comună pentru cele două oligominerale. Absorbția în aceste condiții fiind puțin eficace necesită aportul zilnic de aproximativ 10 mg. Un alt antagonist cunoscut al Zn este cadmiul, care inhibă transferul din peretele intestinal spre seroasă (GROPPEL, B., 1977) interferîndu-l și în alte sectoare metabolice (UNDERWOOD, E. J., 1977). La rîndul său, Zn are rol protector împotriva toxicității Cd.

Necesarul de zinc este crescut în alimentația bogată în fitați (unele proteine, aminoacizi, hemiceluloze, glucide vegetale) care formează complexe greu absorbabile și puțin disociate, micșorînd, în felul acesta, disponibilitatea Zn. De asemenea, fitații limitează reabsorbția Zn secretat endogen. Astfel, se explică carențele cronice observate în Orientul Mijlociu unde pîinea conține cantități mari de fitați (REINHOLD, J. G., 1976, citat de LEREBOURS).

În mediul intestinal, Zn poate reacționa cu unii aminoacizi și cu peptidele din alimentație, formînd chelați ușor absorbabili. Un amestec de aminoacizi mărește absorbția de ^{65}Zn, scade acumularea în peretele intestinal și crește concentrația în sînge, la șobolani

Scanned with OKEN Scanner

(HATHCOCK, J., 1978, citat de GHERGARIU, S.). Histidina, histamina, cistina și aspirina au efecte protectoare față de carența de Zn la păsări, ameliorînd transportul Zn. În schimb, adăugarea de arginină la rația unor pui carențați în Zn agravează manifestările de carență (COLEMAN, B. N., 1971). S-a remarcat, de asemenea, că depleția de proteine scade absorbția digestivă a ^{65}Zn și crește excreția sa endogenă. Este dată posibilitatea ca deficitul secundar de Zn să fie cauza depleției de proteine. Se pare că Zn din proteinele vegetale este mai puțin disponibil decît cel din proteinele animale. (A. S. PRASAD, 1970). Absorbția Zn mai este limitată de către lactalbumină. Relația Zn — porfirină este încă neclarificată; în cazul porfirinuriilor acute intermitente sau în cele declanșate de intoxicația cu Pb, porfirina, eliminată anormal prin urină și fecale, se găsește sub formă de complexe cu Zn, spre deosebire de porfiriile congenitale în care ea nu este conjugată cu Zn.

Transportul și fixarea Zn în organism este insuficient clarificată. Nu există o proteină specifică cum ar fi ceruloplasmina pentru Cu sau transferina pentru Fe. Totuși, el pare a fi legat de proteinele serice: BURNS și FELL, 1976 (citați de O. GUILLARD, 1981) diferențiază 3 fracțiuni: a) o fracțiune alfa-2-macroglobulina, reprezentînd 30% din Zn plasmatic, în care metalul pare bine fixat; b) o fracțiune legată de albumină (60%), cu o afinitate mai slabă. La acest nivel s-ar fixa Zn absorbit prin intestin; c) o fracțiune ultrafiltrabilă (10%) în care Zn ar fi asociat cu complexe cu o greutate moleculară mică.

Aceste proporții par să varieze în diferite boli. Creșterea fracțiunii ultrafiltrabile s-ar acompania de o creștere a zincuriei.

Excreția Zn are loc în cea mai marte parte prin materiile fecale (10 mg/zi) și provine, în principal, din aportul alimentar neabsorbit și, în mai mică măsură, din cel endogen, secretat de către celulele intestinale Paneth, sucul gastric, din celulele intestinale descuamate și din microorganismele prezente în materiile fecale (MIKAC-DEVIE, 1970, UNDERWOOD, 1971). Cercetări recente (SCHWARTZ, W. A. și colab., 1975), într-un experiment de depleție la vaci, găsesc eliminări crescute la un aport mărit și mult scăzute la o alimentație carențată de lungă durată. Devine evident faptul că excreția fecală constituie un mecanism de control homeostatic.

Calea urinară de eliminare este minoră, relativ 0,5 mg/24 ore. Spre exemplu, administrarea orală a ^{65}Zn duce la eliminarea, la animale, de 70% prin materiile fecale și numai 0,3% prin urină. În administrarea i.v., 20% se elimină prin fecale și 0,25% prin urină. Excreția este mai puțin influențată de aportul alimentar și nu variază semnificativ nici la administrarea injectabilă. În schimb, elimi-

Scanned with OKEN Scanner

narea urinară a Zn este crescută în anumite stări patologice (nevroze, albuminurie, ciroză hepatică postalcoolică, porfirie hepatică, la persoanele înfometate, la hipertensivi, după administrare de EDTA) (COLEMAN, J. E., 1961). Eliminarea urinară, în general, reflectă catabolismul muscular; este crescută în toate stările de stress paralel și cu alte elemente (azot, potasiu, fosfor). Catabolismul muscular mărește probabil fracțiunea legată de acizii aminați antrenînd o augumentare a filtrării renale.

Ar exista și o eliminare salivară a Zn. Recent HENKIN (1975) raportează izolarea din saliva parotidiană a unei proteine ce are doi atomi de Zn în moleculă. Rolul său nu e pe deplin cunoscut, dar se pare că ar interveni în funcția gustativă.

Calea sudorală este o cale accesorie de eliminare, dar în țările calde, pierderile de Zn pe cale cutanată pot fi în mod considerabil mărite (RONAGHY, H. A., 1975).

Metabolismul intermediar al Zn a fost studiat pe animale prin utilizarea izotopului radioactiv, demonstrîndu-se existența unor căi diferite de metabolizare, după calea de administrare, specie și vîrstă. La șobolani, după administrarea orală, Zn radioactiv se fixează în mai puțin de 4 ore în ficat și pancreas, diminuînd pînă la jumătate, după 24 ore. Fixarea se face în 2 zile la rumegătoare, la păsări după 10 zile, retenția fiind maximă în ficat. În schimb, la nivelul componentelor sanguine, os și mușchi, fixarea este mai lentă, diferită după specia de animal, aceste organe avînd, se pare, un rol de rezervă: osul conține cea mai mare parte din pool-ul total care, la om, este de 1,4—2,3 gr. În sînge, concentrația variază între 65 pînă la 180 µg/100 ml, cantitate mai mare revenind globulelor roșii 84%, leucocite 3%, plachete 1%, iar serului 12%. În plasmă, 98% din conținutul Zn este legat labil de proteine, cu deosebire de albumină. Existența unei proteine de transfer specifice, probabil o alfa 2 macroglobulină, nu a fost dovedită de către majoritatea cercetărilor. O foarte mică parte din Zn 2% este sub formă ultrafiltrabilă, reprezentat în principal de către Zn legat de acizii aminați: histidina, glutamina, treonina, cisteina (GIROUX, E. L., 1972). Această fracțiune joacă un rol important în mecanismele de transport și eliminare urinară.

Reglarea metabolismului Zn nu este încă pe deplin elucidată. Unele lucrări susțin participarea sa în axul hipofizo-suprarenal, intervenind pe căi indirecte la o redistribuire tisulară a Zn (FLYNN, A., 1971). Suprarenalectomia crește Zn hepatic cu 70%, fenomen care nu este înlăturat de către aldosteron, dar este prevenit de cortizon. Paratiroidectomia crește ușor Zn hepatic, în timp ce tiroxina îl scade (DORN, F. și colab., 1970).

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai importante mecanisme care guvernează metabolismul Zn, intervenind eficient în homeostazia sa, sînt reprezentate de către absorbție și excreție.

În organism, *Zn interferează cu o serie de elemente*. Aceste acțiuni au fost studiate pe animale de către numeroși cercetători și nu întotdeauna rezultatele lor sînt concordante. În anumite condiții, se cunoaște efectul antagonist al calciului, cadmiului, cuprului, manganului în exces, al fitaților, al proteinelor vegetale chiar al EDTA, iar, în ultimii ani, al fierului. Antagoniștii sînt capabili deci să reducă toxicitatea Zn și invers.

HOEFER și colab. (1960) remarcă faptul că un aport crescut de *Cu* în alimentație diminuă severitatea leziunilor paracheratozice induse de către deficitul de Zn la animal și stimulează procesul de creștere. Administrate împreună cele două metale manifestă efect antagonist la nivelul intestinului. Zn chiar și în concentrație mai slabă protejează organismul împotriva intoxicației cu Cu, în special prin diminuarea absorbției. Autorii constată că o suplimentare cu asociația Zn-Cu duce la o creștere mai mică a absorbției decît prin Zn sau Cu singuri. Ar exista un efect antagonist net la nivelul intestinului în procesul de absorbție. Fenomenul a fost demonstrat la șobolani prin tehnica ansei ligaturate, precum și prin folosirea ^{64}Cu (VANCAMPEN, 1966). Cînd cele două elemente sînt administrate simultan, se obține o diminuare a absorbției ^{64}Cu. Cînd Zn este administrat pe cale intraperitoneală nu se observă efectul depresiv asupra absorbției ^{64}Cu. Protecția Zn asupra intoxicației cuprice au demonstrat-o și alte colective de cercetători. Rezultatul acestor cercetări reprezintă un interes practic pentru prevenirea intoxicației cu Cu la animale, prin adăugarea de Zn în alimentația lor.

Studii recente atrag atenția asupra rolului ce îl deține raportul *Zn/Cd* din țesuturi pentru metabolizarea lipidelor. Colesterolemia crește la un raport ridicat de 40/1, în regimul alimentar (Rap. tech. OMS, Geneva, 1973).

La animal, s-a observat efectul destructiv al excesului de Cd asupra structurii histologice a testicululi, efect ce poate fi atenuat sau prevenit prin administrarea simultană de Zn (PARIZEK, 1957). Dar se cunoaște și fenomenul invers, Cd face să crească cantitatea Zn din organism în special în unele organe și îl diminuă în altele (GUN și colab., 1962). Intră în competiție cu Zn și îl înlocuiește în diferite organite și sedii active celulare. Pare deci că prezența excesului de Cd antrenează carența metabolică în Zn (COTZIAS și colab., 1961). Interacțiunea Cd-Zn s-ar putea explica prin configurația identică a ultimului strat de electroni a ambelor metale (SELZE, J. C.,

Scanned with OKEN Scanner

1971). În practica medicală, efectul protector a Zn față de unele manifestări clinice ale intoxicației cu Cd pot avea unele aplicații.

Excesul de *Ca* în alimentație (HETH și HOEKSTRA, 1965) împiedică, la animalul de experiență, absorbția ^{65}Zn, în funcție de anumite circumstanțe:

a) Concentrația Zn în alimentație. La șobolanii carențați în Zn (1—6 ppm) și cu surplus de Ca, absorbția izotopului este diminuată, dar nu și la cei cu rație normală în Zn (16 ppm). La om, în schimb, SPENCER și colab. (1965) nu găsesc nici o modificare semnificativă a absorbției ^{65}Zn administrat per os la o ingestie de Ca de 6 pînă la 10 ori mai mare (de la 250 mg la 2000 mg Ca/zi).

b) Conținutul regimului în fitați. În 1959, SMITH și colab. remarcă la porci hrăniți cu proteine de soia, apariția semnelor parakeratozice, dar nu și la cei hrăniți pe bază de proteine de lapte. Un an mai tîrziu PLUMLEE și colab. au dovedit că simptomatologia se datorește excesului de acid fitic în alimentație. BYRD și MATRONE (1965) cercetează influența Ca asupra incorporării Zn în complexul de fitați. Acidul fitic precipită cu un exces de Ca, prima etapă fiind o coprecipitare cu Zn. Crescînd raportul molecular Ca/Zn de la 1/1 la 100/1, acești autori obțin încorporarea Zn în precipitat într-un procent de 99%. LEASE (1967) susține că în alimentația cu exces de acid citric se formează un *complex fitat-Ca-Mg-Zn* insolubil la pH intestinal. Cercetările lui SPENCER și colab. (1965), făcute la om, nu confirmă observațiile autorilor menționați. Concentrația crescută sau scăzută de Ca în alimentație nu influențează absorbția ^{65}Zn, fapt explicat ipotetic prin conținutul foarte scăzut sau chiar absent de acid citric în alimentație.

În ceea ce privește *fosforul mineral*, se apreciază că prezența sa în concentrație normală sau crescută mărește absorbția în condițiile în care Ca alimentar este scăzut. Nu are nici un efect, dacă concentrația Ca este normală și diminuă absorbția Zn dacă în alimentație Ca este crescut (SELZE, J. K. L., 1971).

Cercetări apărute în ultimul deceniu referitoare la interrelațiile *Zn-Fe* nu au evidențiat interferența lor la nivelul intestinului, ci mai degrabă în interiorul celulei, în special la nivelul ficatului. Experimental s-a constatat că în aportul excesiv de Zn, diminuarea Fe afectează în principal feritina, scăzînd concentrația Fe în aceasta pînă la 90%. Se formează se pare, în ficat, o zincporfirină care înlocuiește feritina în hematii, inducînd anemia (SPRY și PIPER, 1969). Cercetări asemănătoare (SUSO și EDWARDS, 1969), făcute la pui, relatează însă o interferență Zn-Fe la nivelul absorbției, Fe diminuă absorbția și crește retenția zincului. Aceste rezultate contradictorii

Scanned with OKEN Scanner

dovedesc că interrelațiile Zn-Fe sînt departe de a fi bine cunoscute și elucidate.

Interacțiunea *Zn-Mg* este mai puțin studiată și rezultatele sînt diferite în funcție de animalul luat în studiu. La șobolani, STEWART (1964) obține o diminuare a absorbției magneziului în paralel cu diminuarea retenției la suplimentarea hranei cu Zn. La pui, LEASE și colab., (1967) remarcă faptul că adaosul de magneziu în alimentație rămîne fără efect sau diminuă ușor disponibilitatea Zn. În schimb, DAHMER și colab. (1969) constată, la porc, că suplimentarea cu Mg a rației reduce incidența și gravitatea leziunilor cutanate. Întrebarea ce se pune este dacă efectul se datorește creșterii absorbției zincului alimentar sau altor factori.

În privința relației *Zn-proteine*, s-a constatat un paralelism de acțiune în sensul că aportul insuficient de proteine antrenează și agravează carența de Zn. Unii aminoacizi (histidina, histamina) au un efect protector față de anumite efecte ale carenței de Zn, alții, dimpotrivă, măresc necesarul în Zn (arginina).

Mai puțin bine definite sînt interrelațiile Zn cu alți factori alimentari. SMITH și colab., în experiment la șobolani, constată faptul că în carența comună de Zn și *vitamină A*, concentrația acesteia din urmă în plasmă este mult mai scăzută decît atunci cînd ea se însoțește de un aport suficient de Zn. Autorii sugerează că Zn ar acționa prin mobilizarea vitaminei A din ficat și recomandă, în consecință, adăugarea concomitentă de Zn în tratamentul hipovitaminozei A.

Cercetări făcute la animale, păsări (WORKER și MIGICOVSKY, 1961) și șobolani (KIENHOLZ și colab., 1961), care au urmărit metabolismul ^{65}Zn sub acțiunea *vitaminei D*, au constatat o creștere a absorbției intestinale și o îmbogățire în conținutul de Zn la nivelul ochiului. Carența vitaminei D la păsări diminuă Zn din os în schimb crește cantitatea sa la nivelul ficatului (SCHISLER și KIENHOLZ, 1967). Vitamina D ar interveni doar în transportul și stocajul Zn ceea ce permite explicarea transferului metalului din os către ficat în carența de vitamină D. Se pare că vitamina face să crească necesitățile osului în Zn. Acesta este luat de către os din pool-ul circulant care, pentru a se reface, necesită augmentarea absorbției Zn din alimente. Se pare că vitamina D exercită un efect direct asupra transportului și depunerii Zn în țesutul osos. Acțiunea sa asupra absorbției intestinale a Zn rămîne încă imprecisă.

Intervenția altor minerale în metabolismul Zn nu s-a putut demonstra.

Cunoscînd cel puțin, în parte, interrelațiile zincului cu ceilalți principi alimentari și efectele pe care le are carența de Zn ali-

Scanned with OKEN Scanner

mentară asupra organismului, sînt necesare studii ulterioare pentru stabilirea precisă a intercondiționării lor și ca urmare a necesităților fiziologice zilnice care să fie satisfăcute de către o alimentație rațională, mai cu seamă la copilul în plină perioadă de creștere.

ROLUL ȘI FUNCȚIILE ZINCULUI ÎN ORGANISM

Rolul pe care Zn îl deține în fiziologia organismelor vii a fost dedus ca urmare a carențelor experimentale la animal. Încă în 1922, G. BERTRAND semnalează importanța Zn în dezvoltarea șoarecelui. După 10 ani, TOD, ELVEHJEM și HART demonstrează că la șobolanii carențați (aport de 22 γ/zinc/zi față de martori, care primeau 300 γ), rata de creștere este mai mică, rămînerea în urmă fiind 1/3 față de normal. Totodată, în decurs de 6—7 săptămîni, au apărut tulburări tegumentare cu depigmentare, blana neagră devenind gri. Aceste tulburări dispar rapid la administrarea cantităților suficiente de Zn. Curba toleranței la glucoză, față de o glicemie și un glicogen normal, era întîrziată sugerînd o tulburare în absorbția intestinală a glucidelor (HOVE, E., 1937 și 1941). În schimb, concentrația acidului uric plasmatic a fost găsită dublu față de normal, fără să se modifice cu nimic în funcție de glucidele, lipidele, proteinele sau nucleoprotinele din regimul alimentar. Doar adausul Zn în hrană a permis revenirea la normal a acidului uric plasmatic în decurs de 5 săptămîni. Această creștere a acidului uric a fost atribuită unui exces de formare și nu unei lipse de destrucție, deoarece activitatea uricazei a fost găsită normală. KIERKAMP, H. L. H., 1953, descrie apariția la porc a unei parakeratoze cu tulburări cutanate și digestive la fel de severe, în urma hrănirii cu un regim bogat în vegetale, tulburări care au putut fi prevenite prin administrarea furajelor verzi. Adăugarea carbonatului sau fosfatului de Ca accentuează semnele de carență, în timp ce aportul de Zn, în doza de 0,20%, face să se prevină tulburările. Recunoașterea etiologiei zincice a acestei maladii la porc a marcat un pas însemnat în înțelegerea rolului pe care-l dețin oligoelementele metalice în nutriție. Aceste fapte vin să facă dovada pentru prima dată că o carență în Zn poate surveni spontan și poate să ducă la manifestări patologice. Apariția sau agravarea fenomenelor, prin administrarea de Ca în hrană, care nu este complet lipsită de Zn, pledează pentru o carență relativă și nu absolută în Zn, apărută prin dezechilibrarea balanței între diferitele oligominerale. Această noțiune chiar dacă nu dă o explicație satis-

Scanned with OKEN Scanner

făcătoare procesului intim al tulburărilor, se înscrie în cunoașterea condițiilor de acțiune a unei substanțe enzimatice, vitaminice sau hormonale.

Acțiunea fiziologică fiind din ce în ce mai bine cunoscută, studiile actuale încearcă să pătrundă în intimitatea fenomenelor biologice pentru a înțelege modul său de acțiune. Echipe de cercetători, ca cea din Rowett Institut, condusă de MILLS (1969) caută să explice sau cel puțin să formuleze ipoteze asupra rolului biochimic al Zn în organism. De la descoperirea lui KEILIN și MANN (1940) a prezenței Zn în molecula de anhidrază carbonică la eritrocitele de bou, s-a invocat participarea sa în procesele enzimatice. În prezent, se cunoaște faptul că Zn care este foarte răspîndit în organism, face parte integrantă din mai multe metaloenzime, fiind apreciat ca și un oligoelement indispensabil. Sînt recunoscute aproximativ 80 metaloenzime, din care peste 30 cu Zn (PRASAD și BREWER, 1977). Aceste enzime au funcții foarte variate. Se pare că nici o cale metabolică importantă nu poate funcționa fără ele. Metalul îndeplinește după caz, fie un rol de coenzimă la nivelul locului activ din moleculă, fie un rol în menținerea structurii sale cuaternare, mecanism studiat de mai mulți cercetători în decursul anilor (MISRA și FRIDOVICH, 1972, FALCHUK, 1978, SCHATZMAN și KOSMAN, 1978, ARONSSON, 1978, CLEMENTI, 1979). Principalele enzime zincice, afectate defavorabil în carență, sînt *fosfataza alcalină sanguină*, renală, intestinală și din testicul; *carboxipeptidazele* intestinale; *alcooldehidrogenaza* osului și testiculului, cu *fitaza* intestinală mult redusă. O comportare mai particulară o are *carboanhidraza* care scade nu numai în deprivarea de Zn, dar în experiment pe șobolani s-a putut constata o reducere a anhidrazei carbonice și în cazul unui exces de Zn în alimente (1200 ppm). Concentrația în sînge scade cu 41% în 4 zile (ROTH, citat de GHERGARIU, S.). Efectul este semnalat și în nanism, la om (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Alte enzime modificate în deficitul de Zn sînt *arginaza* hepatică și *triptofanpiroliza*, care cresc moderat la fel ca și GOT seric. Importanța unora dintre aceste enzime, cum ar fi *ribonucleaza*, *ADN-polimeraza*, *timidinkinaza* sau *superoxiddismutaza* permit să se înțeleagă participarea multivalentă a Zn în procesele fiziologice.

• Un oligoelement metalic, oricare ar fi acesta, este susceptibil de a interveni în procesele enzimatice în două moduri diferite: a) ca un constituent specific al enzimei; metaloproteina fiind un complex organometalic ce conține metalul ca parte integrantă a moleculei sale. În cantitate fixă nu poate fi separat de proteină, fără ca imediat toată activitatea enzimatică să se piardă; b) ca simplu catalizator al unei reacții biochimice a cărei natură enzimatică este

Scanned with OKEN Scanner

independentă de el. În acest caz, enzima nu conține metalul în molecula sa. Acesta nu are nici o specificitate față de proteină. Prezența sa este doar susceptibilă de a întări sau exalta activitatea catalitică a enzimei. Legătura sa cu proteina este slabă și poate fi ușor ruptă prin dializă, fără ca prin aceasta să fie suprimată activitatea enzimatică a proteinei. Dealtfel, foarte adesea diferite oligominerale pot să se substituie, avînd o acțiune similară în sînul aceluiași substrat.

În organism, Zn intervine foarte probabil în acest dublu mod. Se știe azi că Zn, ca și alte metale (Fe, Cu, Co, Mg), este legat intim în cantitate întotdeauna constantă la unele proteine, constituind compuși organozincici specifici cu activitatea enzimatică proprie.

Unii agenți complexanți, cum ar fi *versen-EDTA*, captează Zn în interiorul acestor combinații și antrenează *in vivo* o creștere a excreției urinare de metal (NILLER, W. J., 1954).

Prin intermediul metaloenzimelor, Zn poate juca un rol important în cele 3 mari metabolisme (glucidic, lipidic, protidic) asigurînd și prin aceasta o creștere satisfăcătoare, pe lîngă intervenția sa directă în procesul de creștere.

Anhidraza carbonică a fost prima și multă vreme singura metaloenzimă zincică cunoscută. Ea conține în molecula sa 0,33% Zn, pe care nu-l poate schimba liber cu Zn ionizabil din plasmă (TUPPER, R., 1952). Descoperirea acestei enzime a oferit pentru prima dată explicația concretă a modului de acțiune al acestui element. Ea catalizează deshidratarea reversibilă a acidului carbonic, reacție importantă în transportul și eliminarea CO_2. Astfel, alături de Fe, Zn apare ca unul din cele două oligoelemente indispensabile vieții. Fiind parte integrantă a moleculei, disociația sa antrenează inactivarea ireversibilă a enzimei. Unele substanțe ca: dimercaprol, cianurile, sulfurile, sulfonamidele, acetazolamida, combinîndu-se cu Zn, inactivează enzima și inhibă astfel eliberarea CO_2 respirator. Ea este răspîndită în toate țesuturile.

Carboxipeptidazele A și B din sucul pancreatic au fost descoperite la bou (VALLÉE, B. L., 1955) ca fiind exopeptidaze cu rolul în proteoliză, catalizează hidroliza peptidelor și a esterilor lor. Experiența pe cîine cu ^{65}Zn a demonstrat că o cantitate de 6,5% din Zn administrat este eliminat sub această formă în sucul pancreatic. MILLS și colab. demonstrează, în 1967, că la șobolani cu deficit de Zn activitatea carboxipeptidazei pancreatice diminuă cu 40—75%. Această scădere fiind foarte precoce se produce după primele 5 zile de carență, chiar înaintea diminuării apetitului. Experiențe cu proteine marcate ^{14}C nu au demonstrat că diminuarea activității carboxipeptidazei pancreatice ar scădea digestia și absorbția proteinelor, cu toate acestea, cercetările au dovedit, în continuare, că activitatea

specifică a proteinelor pancreatice sintetizate este considerabil mai scăzută la persoane carențate în Zn decît la martori.

Unele *dehidrogenaze* cu conținut în Zn au un rol metabolic important. Ele au fost izolate la diverse specii animale. Se cunosc pînă în prezent: alcooldehidrogenaza din ficatul de cal (LADH); glutamicdehidrogenaza din ficatul de bou (LGDH); lacticdehidrogenaza din mușchiul de iepure și alcooldehidrogenaza din levura de bere. Ele intervin în metabolismul intermediar, acționînd asupra difosfopiridin-nucleotidei (DPN) prezența lor fiind indispensabilă pentru a se putea efectua normal glicogeneza și glicogenoliza hepatică. Zn este necesar pentru activarea lor, iar substanțele care captează metalul le inactivează. Punerea în evidență a Zn în aceste enzime, explică conținutul crescut în Zn al ficatului și a retinei. BLISS, A.F. (1951) a demonstrat că alcooldehidrogenaza oxidează vitamina A și reduce retinena. Acțiunea dehidrogenazei variază în funcție de concentrația alcoolului din mediu precum și de proveniența sa: cea din levura de bere are acțiunea strict limitată pentru dehidrogenarea alcoolului, iar cea din ficatul de cal dehidrogenează atît vitamina A cît și etanolul.

Fosfataza alcalină a fost identificată ca și o Zn-metaloenzimă de către PLOCKE și colab. (1962). Ea hidrolizează numeroși fosfomonoesteri sau acționează ca și o fosfotransferază. STARCKER și colab. observă o diminuare a activității fosfatazei alcaline osoase în carența de Zn la curcani, iar MILLER și colab. găsesc la bovine, o scădere a fosfatazei alcaline serice. Experiențele lui HOEKSTRA (1969), comparativ la păsări și porci, au dovedit că celulele cartilaginoase, cele mai afectate prin deficitul de Zn la păsări, sînt cele îndepărtate de vasele sanguine deoarece ele nu primesc suficient Zn care să permită formarea fosfatazei alcaline, necesară maturării osoase. Prin analogie, autorul explică leziunile parakeratozice intense apărute la porc, tocmai în zonele slab irigate (foliculii piloși și celulele epiteliale), zone care suferă în timpul carenței de Zn, ajungînd la concluzia că scăderea concentrației fosfatazei alcaline la nivelul osului și al epidermei ar putea provoca tulburările menționate. De asemenea, el remarcă faptul că histamina inhibă, prin efectele sale asupra sistemului vascular (dilatarea capilarelor și creșterea permeabilității), o serie de tulburări provocate de carența în Zn la nivelul osului, la păsări. Suplimentînd ratia alimentară cu 1% histidină și 0,2% histamină, se reduce incidența și severitatea leziunilor parakeratozice. Se pare că histamina, printre efectele sale farmacodinamice asupra sistemului vascular, inhibă unele din tulburările provocate de către carența în Zn (HOEKSTRA, 1969). Zn și fosfataza alcalină ar putea deține un rol în funcționarea sistemului vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul biologic al Zn nu se limitează numai la participarea sa în activitățile enzimatice, el intervine și în alte procese mai cu seamă în cele hormonale. Corelațiile dintre metal și hormoni sînt încă dezbătute în literatura de specialitate. Din 1935, cînd FISHER și SCOTT au cristalizat insulina sub formă de sare de Zn, numeroase cercetări au căutat să stabilească relațiile exacte între *insulină* și acest metal. Nu s-a putut dovedi rolul indispensabil a Zn pentru activitatea hormonală a insulinei, așa cum s-a demonstrat pentru metaloenzime. Zn poate fi înlocuit și cu alte metale cum ar fi: Ni, Co, Ca. Pe de altă parte, insulina sub formă amorfă este fiziologic la fel de activă ca și cea cristalizată. Participarea Zn în activarea endocrină a pancreasului este certă fără a se putea da explicații definitive. Au dovedit-o studiile histochimice ale lui OKOKANOTA, 1943, pe diabetul experimental după dithizonă, mai apoi lucrările lui MASKE și Mac ISSAC (1952—1955), cu ^{65}Zn. Majoritatea autorilor sînt de părere că în stare fiziologică, insulina ar fi stocată în insulele Langerhans sub formă de complexe zincice. Pancreasul diabeticilor ar conține cu 50% mai puțin Zn decît cel al oamenilor sănătoși; diabetul acompaniindu-se de o creștere a Zn seric și de o zincurie crescută (MIKAC-DEVIE, 1970), observații contradictorii cu ale lui DAVIES și ROSNER, 1968. În practica medicală, adăugarea Zn la insulină se utilizează pentru a prelungi durata de acțiune a produsului, protein-zinc-insulina.

Rolul Zn în activarea hormonală nu a fost semnalat numai prin insulină. S-a demonstrat că adăugarea metalului la *gonadotrofina hipofizară* îi crește efectul (BISCHOFF, 1938). Același efect s-a observat la șobolani pentru *FSH* și *LH* (EWANS, J. P., 1940) fără să se cunoască mecanismul prin care se produce. FACHUK (1977) remarcă faptul că perfuzia de *ACTH* diminuă Zn seric, mai cu seamă a fracțiunii legate de albumină, fenomen care ar putea explica scăderea acestuia în bolile acute.

PRASAD și colab. (1977) au demonstrat fragmentar că statusul zincului are un rol capital în metabolismul *androgenilor testiculari*, consecințele carenței de Zn fiind ameliorate de către acești hormoni. ANTONION (1977), studiind bolnavii uremici tratați prin hemodializă, care prezentau și hipozinchemie, constată concentrații mult diminuate de testosteron plasmatic, precum și o creștere a LH (luteinizing Hormone) și FSH (foliculin Stimulating Hormone), impotență, manifestarea clinică a acestei stări dispare în medie după 3 luni de tratament prin adaus de Zn, normalizîndu-se și concentrațiile hormonale. Alte studii (HARTOMA, 1977) semnalează oligospermie în deficitul de Zn. În schimb, lucrările experimentale ale lui

Scanned with OKEN Scanner

KIRCHGESSNER și colab. nu găsesc modificări ale concentrației serice de FSH și LH la vaci în carența sau excesul de Zn.

Zn este implicat în toate fazele *reproducției*, precum și în diferitele faze ale *organogenezei* (UNDERWOOD, E. J., 1977). Semne caracteristice ale deficitului de Zn la om sînt înhibarea spermatogenezei cu hipogonadism. HAMBIDGE, K. M. (1975) susține că deficitul de Zn din timpul gravidității ar fi responsabil de malformații ale sistemului nervos și ale scheletului. Rolul *teratogen* al carenței zilnice este amintit în literatura de specialitate atît la om cît și la animale.

QUATERMAN, citat de S. GHERGARIU, constată relații multiple ale Zn cu *suprarenala* și *timusul*. În carență, la șobolani, apare hipertrofia suprarenalei și creșterea concentrației colesterolului în glandă, cu o secreție mărită de steroizi, ceea ce determină involuția timusului.

Reiese de aici că majoritatea relațiilor dintre Zn și hormoni nu sînt pe deplin elucidate. În cadrul activității hormonale, rolul metalului pare deci sigur dar mai puțin specific decît pentru enzimele celulare, în care Zn este un constituent indispensabil.

Numeroase experimente pe microorganisme și culturi de țesuturi au confirmat participarea Zn în *sinteza proteică*. THENER și colab., 1966, demonstrează la șobolanul carențat o creștere semnificativă a oxidării leucinei marcată cu ^{41}C și a lizinei ^{14}C, ceea ce sugerează existența unui defect în sinteza proteică. Efectele carenței se repercută în special asupra unor anumiți aminoacizi: crește turn-overul glicinei, a cisteinei, a triptofanului. Experimentarea cu metionină marcată demonstrează la fel o scădere a incorporării metioninei în proteinele din ficat și rinichi, dar nu în cele pancreatice. Se pare deci că Zn deține un rol evident în procesele de transmetilare. În felul acesta, tulburările survenite în metabolismul cisteinei, acid aminat cu rol important în troficitatea pielii și a părului, pot explica, într-o oarecare măsură, manifestările cutanate și ale fanerelor în deficitul de Zn. SHYY-HWA-TAO și L. H. HURLY, semnalează modificări cantitative ale proteinelor plasmatice care evoluează pararel cu concentrația Zn seric în sensul unei hipoproteinemii nete $5,95 \pm 0,20$ gr/100 ml) în carența de Zn și o creștere ($7,67 \pm 0,12$) în suplimentarea rației la șobolani. Cercetările (OCTAVIA MĂRGINEANU, N. MIU, 1979) efectuate la sugarii malnutriți, urmărind comportarea fracțiunilor proteice, au pus în evidență modificări calitative; disproteinemia din deficitul de Zn caracterizîndu-se printr-o netă scădere a serumalbuminelor și o creștere a $alfa_2$ și gamaglobulinelor (vezi fig. 30).

Inapetența este un simptom constant al sindromului deficitului

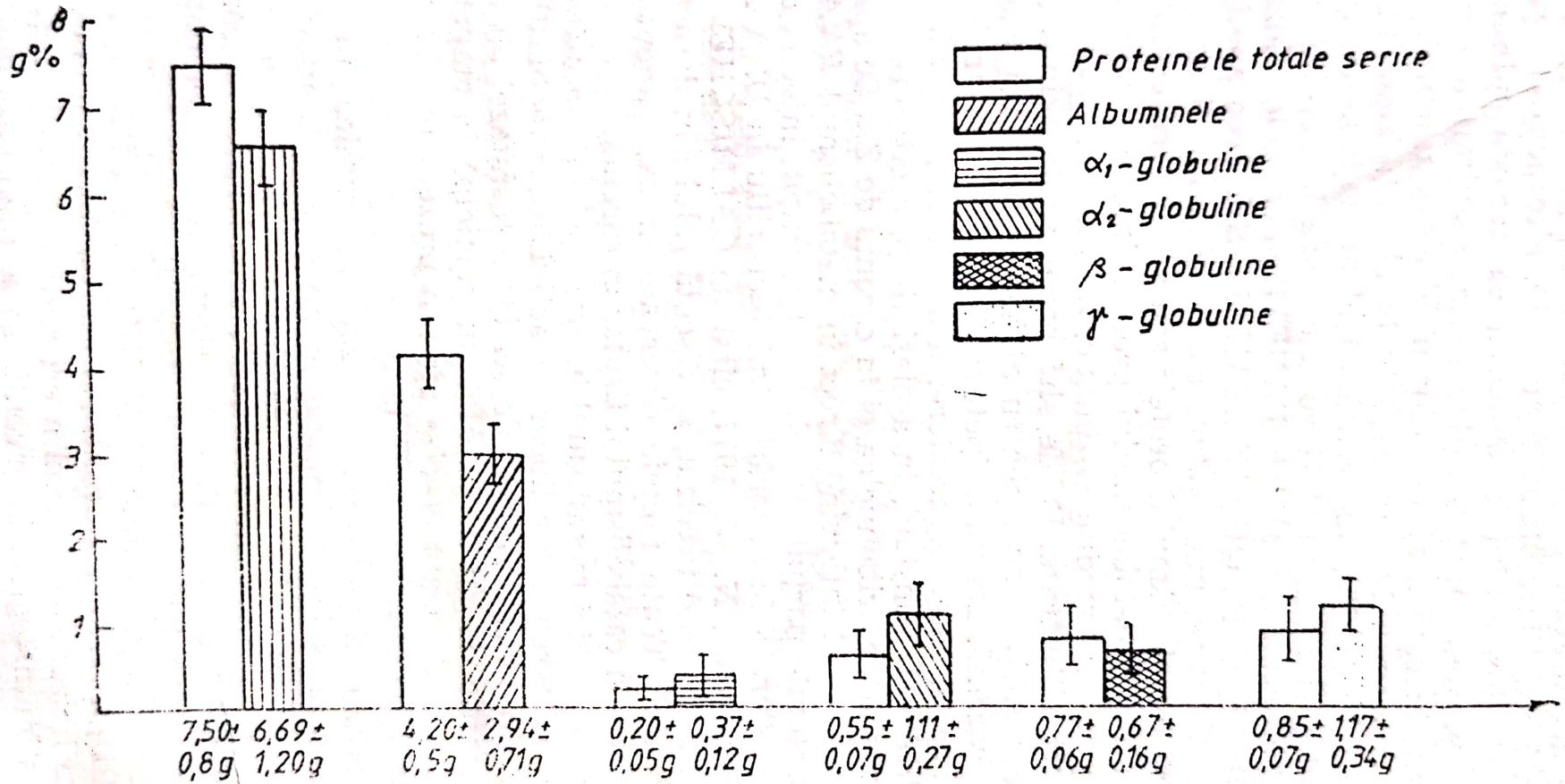


Fig. 30. **Variaţiile proteinemiei şi a fracţiunilor proteice la copii suferinzi de malnutriţie.**

Scanned with OKEN Scanner

de Zn. Are un caracter ciclic, în sensul că, perioada de ingerare a alimentelor, în cantitate aproape normală, alternează cu perioada de refuz total al alimentului. S-ar părea că această tulburare să fie generată de prezența metaboliților toxici rezultați din metabolizarea mult prea înceată a alimentelor în absența zincului. Efectul rapid asupra apetitului în sens negativ în absența zincului și pozitiv în suplimentarea cu Zn, sugerează că el ar acționa în special asupra tractului gastrointestinal și cu deosebire la nivelul structurilor secretante și absorbante: celulele PANETH și criptele vilozităților intestinale (MILLS, C. F., QUATERMAN, J.). Scăderea apetitului duce la oprirea în creștere, manifestare care mai poate fi de fapt consecința alterării metabolismului proteic sau a reducerii creșterii osoase. Efectul Zn asupra metabolismului proteic, implicit asupra creșterii, se exercită prin intermediul enzimatic. Zn face parte din mai multe ADN- și ARN-polimeraze. Pe de altă parte, timidinkinaza, esențială pentru sinteza ADN și deci pentru diviziunea celulară scade repede în 6 zile de carență. De unde ipoteza că scăderea ei ar fi responsabilă de reducerea ratei de creștere, a apetitului, a vindecării lente a rănilor. PRASAD constată, în același timp, o creștere a activității ribonucleazei și dezoxiribonucleazei în carența de Zn. Se apreciază de către autor că zincul intervine direct în metabolismul *RNA* și *DNA*. După hepatectomie parțială la șobolanul carențat, injecția de Zn antrenează o creștere a incorporării timidinei-tritiu în DNA la nivelul ficatului (TERHNNE, N. W., 1977, citat de GALMISCHE). Mecanismul de acțiune nu este precizat, se discută rolul său de activator al RNA-polimerazei. Toate faptele observate în experiment pledează pentru o creștere a catabolismului tisular în carență.

Nu se cunoaște nici mecanismul intervenției sale în *osificare*. Dar s-a constatat în carență o reducere a activității osteoblaștilor și un deficit în condrogeneză. Alături de scăderea fosfatazei alcaline, scade și concentrația de Zn în os. Metalul participă la etapele calcificării, fără însă să se poată preciza pînă în prezent în care dintre ele și cum (UNDERWOOD, E. J., 1977).

Unele cercetări demonstrează că Zn este implicat în *imunitate*. El pare a juca un rol fundamental în apărarea imunitară. ENDRE (1975) și GOLL (1976) remarcă la persoanele cu acrodermatită enteropatică un deficit imunologic cu infecții recidivante. Lucrări experimentale (FROST, 1966) pe animal confirmă efectul metabolic de stabilizare a membranelor celulare, în funcțiile fagocitare și în transformarea blastică a limfocitelor T (RUHL și KIRCHNER, 1978, citați de QUILLARD). Se cunoaște rolul Zn asupra unor parametri imunologici; reduce hidroliza spontană a eritrocitelor, în cantități mici inhibă hemoliza imunologică. Intervenția sa se realizează mai cu seamă

Scanned with OKEN Scanner

prin intermediul metaloenzimelor; carboxipeptidaza A stimulează activitatea complementului. Deficitul de Zn la șoareci provoacă atrofia rapidă a timusului, cu scăderea funcției celulelor T-Helper, suficiența de Zn înlăturînd complet tulburările, în decurs de 4 săptămîni. Pe de altă parte, FEINGLOS și VEGASOTY, 1979 (citați de QUILLARD), raportează două cazuri de alergie la Zn, dovedită prin testul de transformare blastică și factorul inhibant al migrării leucocitare. Concentrația Zn scade în infecții probabil prin transferul din plasmă în celulă (PRASAD, S. A., 1978).

O problemă de asemenea controversată este acțiunea Zn asupra *metabolismului hidraților de carbon.* Studii *in vitro* arată că Zn^{2+} influențează considerabil homeostazia glucozei, fiind implicat în transportul transmembranar al glucozei și în utilizarea sa de către adipocite. Acțiunea Zn pare a fi independentă de cea a insulinei fiindcă efectul acestor doi factori este aditiv. Uabaina, care inhibă insulina, nu are nici un efect asupra acțiunii Zn. În deficitele experimentale la șobolani, se observă, în preziua 14—27, o diminuare a toleranței la glucoză (MILLS, F. C., 1969) și o mare rezistență la coma insulinică. QUATERMAN, 1967, explică fenomenul nu numai prin nivelul scăzut al insulinei circulante dar și prin creșterea contrației plasmatice a acizilor grași liberi. Interacțiunea între Zn și insulină pare să intereseze și proinsulina prin formarea unui *complex Zn-proinsulină,* ridicînd ipoteza rolului pe care l-ar putea avea Zn în transformarea proinsulinei în insulină la nivelul celulelor beta ale insulelor Langerhans (FRANK și VEROS, 1970). Carența de Zn se pare că nu modifică, așa cum s-a susținut de către unii cercetători, concentrația de insulină din pancreas, dar reduce eliberarea de insulină imunoreactivă și scade activitatea insulinei. În schimb excesul nu afectează insulina imunoreactivă, dar crește semnificativ eliberarea insulinei din pancreas și îi crește activitatea biologică.

Participarea Zn în *metabolismul lipidic* este dovedită de către cercetările lui KLEVAY, L. M. 1978, care fac dovada rolului hipercolesterolemiant, deci aterogen al surplusului de Zn și Cu din alimentație. La șobolanul carențat, s-a remarcat o absență aproape totală a depozitelor de grăsime.

Avîndu-se în vedere implicarea Zn în diviziunea celulară, sinteza proteică, replicarea ADN și ARN s-a presupus rolul său în procesul de *cancerogeneză.* În privința efectului său cancerogen sau antitumoral există controverse date de rezultatele experimentale contradictorii. El potențează dezvoltarea unor tumori sau inhibă instalarea altora. Concentrațiile tisulare de Zn sînt modificate în procesul neoplazic: crescute în mucoasa și musculoasa stomacului în

Scanned with OKEN Scanner

cancerul gastric. În schimb, în serul bolnavilor neoplazici, ARACHI, 1972, găseşte doar 76,6 pînă la 95,0 µg Zn/100 ml faţă de normalul 111,6 pînă la 114,5 µg/100 ml. La fel, în tumoarea hepatică, Zn este comparativ scăzut faţă de ţesuturile peritumorale hepatice neatinse, unde este crescut. Se pare că este vorba despre o redistribuire a Zn-ului, iar gradientul de concentraţie din zona peritumorală pare o reacţie defensivă faţă de invazia celulelor maligne (WRIGHT, E. şi colab., 1972). Datele care pledează pentru efectul inhibant al dezvoltării tumorale prin carenţa de Zn sînt mai multe, ipoteza efectului favorabil al excesului de Zn asupra cancerogenezei fiind mai puţin susţinută.

Atît prin corelaţiile hormonale cît mai cu seamă prin acţiunea sa în procesele enzimatice ale respiraţiei celulare şi ale metabolismului intermediar, Zn se dovedeşte din ce în ce mai mult ca şi un oligoelement esenţial.

VARIAŢII PATOLOGICE

Variaţiile concentraţiei Zn în ansamblu sînt delicat de interpretat din cauza divergenţelor metodologice şi a criteriilor folosite pentru punerea diagnosticului de carenţă. Diagnosticul clinic de suspiciune al *sindromului carenţei de Zn* se bazează pe grupuri de simptome: inapetenţă ciclică, retard exprimat staturoponderal pînă la nanism, hipogonadism, hepato-splenomegalie, tulburări trofice cutanate şi eventual, după zona geografică, geofagie şi anemie. — Consumarea argilei de către geofagi exercită efect inhibitor asupra absorbţiei Zn alimentar (MINNICH, 1966). — În timp ce diagnosticul sindromului sever cu tabloul clinic conturat complet este destul de uşor, recunoaşterea deficitelor marginale de Zn sînt mai grele de realizat. Se impun examinări de laborator: valoarea diagnostică a zincului sanguin este limitată deoarece scăderea concentraţiei sale nu indică neapărat depleţia, ci mai curînd o modificare a metabolismului zincului, o redistribuire a sa în organism, motiv pentru care este necesar să se ia în considerare şi concentraţia Zn în păr.

Este adesea dificil, în practică, de a se afirma un deficit în Zn, fiindcă, pe de o parte, există o mare dispersie a valorilor normale, iar, pe de altă parte, concentraţia serică nu este reflectarea pool-ului total al organismului şi este în funcţie de proteinele plasmatice. Mai mult, o scădere tranzitorie a concentraţiei de Zn se poate întîlni într-un număr mare de afecţiuni, fără a comporta semnificaţie fiziologică precisă. Numai dozările tisulare ar permite aprecierea con-

Scanned with OKEN Scanner

ținutului global. Cu toată simplitatea sa, valoarea reală a dozării Zn în păr rămîne discutabilă. La fel de îndoelnică rămîne și măsurarea acuității gustative a cărei scădere ar traduce o stare de carență (HALSTED, J. A., 1974, HAMBIDGE, K. M., 1972). Argumentul cel mai bun în sprijinul rolului patogen al deficitului rămîne ameliorarea tulburărilor după suplimentarea cu Zn. Administrarea sărurilor de Zn (3×30 mg sulfat de zinc) duce la dispariția tuturor semnelor, testul terapeutic fiind deci un element pozitiv în susținerea diagnosticului (SANDSTEAD, M., PRASAD, A. J.). În 1969, RONAGHY și colab., administrînd 28 mg Zn/zi la școlarii iranieni cu retard statural și hipogonadism exprimat, obține o creștere a taliei și o dezvoltare sexuală superioară celor care nu au primit acest supliment. Studiul a fost reluat în 1974 pe școlarii malnutriți din Iran care au primit 40 mg carbonat de zinc/zi. Urmăriți timp de 20 luni, talia și greutatea lor a depășit cu mult pe a celor lipsiți de acest adaus în regim.

Majoritatea funcțiilor Zn în organism devin evidente numai în stările de carență. În general, ele nu au o manifestare clinică caracteristică, cu excepția parakeratozei. Celelalte consecințe ale carenței cum ar fi: întîrzierea în creștere, imaturitatea sexuală, tulburările de reproducere și de comportament, întîrzierea dezvoltării intelectuale etc. nu sînt specifice numai deficitului de zinc. Din aceste motive, precum și datorită numeroșilor factori care influențează homeostazia zincului, diagnosticarea carenței este cel mai adesea anevoioasă, necesitînd, pe lîngă examenul clinic atent, și examinări de laborator a căror semnificație nu trebuie supraapreciată. Există însă controverse în acest domeniu.

Carența de zinc fiind condiționată de numeroși factori, ea este cel mai adesea secundară și nu consecutivă unui aport deficitar. Chiar prezent fiind în concentrație adecvată în hrană, existența antagoniștilor îi reduce disponibilitatea biologică. Acești factori și posibil încă și alții necunoscuți, se interferează reciproc în moduri și grade diferite, influențînd statusul zincului la fel ca și pe a altor elemente din organism. Din aceste motive, nici stabilirea precisă a necesarului pentru fiecare vîrstă, stare fiziologică, nu este lesnicioasă, mai ales că desfășurarea optimă a mecanismelor în care Zn este implicat necesită concentrații diferite de Zn.

Ca și cauze posibile a carenței de Zn amintim: regimul alimentar sărac în metal, paraziții care antrenează pierderi cronice de sînge, transpirații abundente, malabsorbția cronică, intervenții chirurgicale, arsuri, boli febrile cronice, ciroza hepatică, dialize repetate ca urmare a insuficienței renale.

Numeroase cercetări au dovedit importanța Zn pentru microorganisme și animal încă la începutul secolului, dar numai în ultimele

Scanned with OKEN Scanner

două decenii a fost identificată o carență certă și la om. PRASAD și colab., 1961, făcînd studii pe adolescenți și adulți tineri din zonele rurale ale Orientului Mijlociu (Iran, Egipt) aduc dovada categorică a rolului de factor nutrițional al zincului la om. Astfel se descrie pentru prima dată tabloul clinic al deficitului de zinc, afecțiune interpretată ca și consecință a excesului de fitați în alimentație prin utilizarea preponderentă a făinurilor albe care aduc un aport crescut de fibre și fitați. Se formează o sare insolubilă de zinc. Sindromul se caracterizează prin nanism sau întîrziere marcată în creșterea staturo-ponderală și în maturizarea sexuală, cu hipogonadism, hepatosplenomegalie, întîrzierea osificării oaselor lungi, anemie feriprivă, leziuni cutanate hiperkeratozice, uneori geofagie și lentoare mintală. Asemenea cazuri au fost observate și în SUA și în Australia. De fapt în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, hipozinchemia se întîlnește mai adesea în cadrul unor sindroame pluricarențiale și nu solitar. Astfel, responsabile de aceste simptome pot fi o carență concomitentă în Fe, vitamină A, o parazitoză intestinală severă cu malabsorbție (anchilostomiază, schistomiază) precum și alți factori cum ar fi transpirația exagerată proprie climatului subtropical, alături de regimul alimentar constituit în majoritate din proteine vegetale. Toți acești factori trebuie luați în considerare cu atît mai mult cu cît aportul de Zn în hrana acestor copii nu este în general inferior nivelului mediu din dieta occidentalilor. Cu toate acestea, trebuie de reținut faptul că marea majoritate a zincului nutritiv rezultă din vegetale, deci are o disponibilitate biologică scăzută sau chiar nulă, din cauza fitaților care fac dificilă absorbția de zinc.

În sindromul carenței de zinc, retardul staturoponderal și infantilismul sînt asemănătoare semnelor din hipopituitarism, toleranța la insulină este defectuoasă, nivelul gonadotrofinelor și al 17-cetosteroizilor scăzut. Suplimentarea hranei cu 20 mg zinc/zi, sub formă de sulfat de zinc, ameliorează tabloul, venind în sprijinul diagnosticului.

Mai recent Amanda PRASAD și colab., 1978, au realizat o carență experimentală la doi adulți voluntari supuși unei hrane cu aport de 2,5 mg Zn timp de 6 luni și apoi cu 30 mg/zi. Greutatea a scăzut treptat, iar parametrii biologici au fost modificați: zincul plasmatic scade în decurs de 4 săptămîni, cel eritrocitar în 12 săptămîni, iar excreția urinară în 4—8 săptămîni; cresc amoniacul plasmatic și ribonucleaza plasmatică; scad lecticodehidrogenaza și fosfataza alcalină plasmatică precum și dezoxitimidinkinaza din țesutul conjunctiv. În cursul unei experiențe analoage, TSUNENOBU, 1978, de-

Scanned with OKEN Scanner

monstrează diminuarea în absorbția fitaților alături de o carență în conjugarea intestinală care ar fi Zn dependentă.

Încă în 1942 DANBOLT și CLOOS, descriu **acrodermatita enteropatică**, ca și o afecțiune ereditară cu transmisie autosomal recesivă, puțin frecventă, caracterizată prin diaree cronică severă, dermatoză periorificială și distală, alopecie, hipotrofie, simptome ce debutează în mod obișnuit la sugari în timpul ablactării sau, mai precoce la cei alimentați artificial. Se cunoaște efectul protector al laptelui de femeie precum și eficacitatea terapeutică parțială și tranzitorie, dar neexplicată încă, a diiodhidroxichinoleinei. De-abia, lucrările lui MOYNAHAN, BARNES și VALEÉ, 1973—1974, au dovedit, la bolnavi, existența unei diminuări a zincului seric, care ajune la 6 μmol/l (18,3 mol/l ± 1,5 normal) de asemenea eficacitatea terapeutică a sulfatului de zinc (100 mg/zi), care ameliorează considerabil și rapid simptomatologia clinică. Tulburările reapar la cîteva săptămîni de la oprirea tratamentului. Cauza carenței în zinc din acrodermatita enteropatică clasică este o anomalie în absorbția intestinală, mecanismul nefiind încă complet elucidat. Se bănuiește absența congenitală a unei oligopeptidaze enterocitare. Chelarea zincului într-un complex insolubil de către oligopeptide ar reduce biodisponibilitatea oligometalului (MOYNAHAM citat de AMBLARD, 1977). Mai vine în discuție o malabsorbție a Zn, secundară unei carențe de secreție a binding-factorului (EWANS, G. W., 1976). Aceasta ar explica faptul că un aport în doze farmacodinamice de zinc permite să se depășească carența. La fel, efectul favorabil al chinoleinelor s-ar putea explica prin restabilirea biodisponibilității zincului, sau, cum remarcă ROBERTSON, prin faptul că un comprimat de diiodhidroxichinoleină aduce 300 mg zinc. Semnificația incluziunilor intracitoplasmice specifice observate în celulele Paneth în cursul bolii nu a fost încă precizată. Recent se raportează cazuri de acrodermatită cîștigată în cursul alimentației parenterale prin carență de aport în zinc, argumente quasiexperimentale în favoarea rolului etiologic al Zn în această maladie, (SOLOMONS, 1976, AMBLARD, 1977).

Alături de stările carențiale majore care se întîlnesc în cursul acrodermatitei enteropatice sau în deficitele cronice descrise în Orientul Mijlociu, trebuie semnalată apariția din ce în ce mai frecventă, în țările cu un nivel ridicat de dezvoltare sanitară, a veritabilelor carențe de Zn apărute în cursul tratamentului prin *alimentație parenterală totală*. S-au descris ca și manifestări clinice: diaree, dermatită periorificială rezistentă la tratamentul antifungic, blefarită, leziuni psoriziforme, onichopatie, alopecie acută difuză exprimată, întîrziere în cicatrizare. Semnele apar în timp variabil, instalîndu-se fie o scădere progresivă de 5—5,6 μmol/100 ml, fie o

Scanned with OKEN Scanner

prăbușire brutală a zinchemiei în timpul unei faze de anabolism care crește brusc necesitățile organismului. După suplimentarea cu Zn simptomele regresează rapid. Mai întîi se ameliorează leziunile cutaneo-mucoase și mai lent alopecia sau onichopatia în aproximativ 3—4 săptămîni. În cazul descris de AMBLARD, zincul seric de la 20 µg/100 ml s-a normalizat, ajungînd în 10 zile la 151 µg/100 ml. Tratamentul instituit s-a rezumat la aportul zilnic de 47 mg glutamat de Zn și cloroiodochină 0,60 gr/zi.

În general, deficitul în zinc nu survine decît în cursul unei alimentații paranterale totale, prelungite peste 4 săptămîni sau la bolnavii la care rezervele în Zn au fost reduse prin afecțiunea care a justificat aplicarea alimentației parenterale. Mecanismele care explică apariția deficitului în Zn sînt: carența de aport; soluțiile de acizi aminați nu conțin decît urme de Zn, ca și contaminant, astfel concentrația variază de la un eșantion la altul. Numai hidrolizatele de cazeină au un conținut în Zn care să acopere necesitățile zilnice, apreciate de 10—30 µg/kg/zi la adult și 50—100 µg/kg/zi la copil în decursul alimentației parenterale totale. De asemenea, sursele lipidice și în special glucidice sau alte soluții utilizate în nutriția parenterală sînt sărace în Zn (BOZIAN, R. C., 1976). La carența de aport se poate asocia o creștere a pierderilor, soluțiile de acizi aminați mărind eliminarea urinară a Zn prin augmentarea fracțiunii sale ultrafiltrabile. Se adaugă pierderile mărite prin scaun și o eliminare urinară crescută în timpul fazei catabolice.

Uneori, la unii bolnavi nu se întîlnește scăderea concentrației serice a Zn cu tot aportul său insuficient. Acest fenomen ar putea traduce o mobilizare a Zn osos alături de Ca, al cărui deficit de aport experimental pare să limiteze efectele unei carențe în Zn.

În patologia digestivă, variațiile cele mai semnificative par a fi întîlnite în boala coeliacă sau în enterocolitele criptogenetice (boală Crohn, rectocolita hemoragică). Modul prin care se ajunge la deficitul de Zn în aceste afecțiuni poate fi variat. În *boala coeliacă* ar fi vorba de o malabsorbție a Zn, deoarece atrofia vilozitară predomină în regiunea duodenală și jejunală, zone de absorbție electivă a metalului. GLOVER, S. C., 1976 (citat de LEREBOURS—GALMICHE) acordă valoare prognostică scăderii Zn seric în boala coeliacă permițînd să se suspecteze o formă severă care nu răspunde la regimul fără gluten. Cu toate acestea SOLOMONS și colab. (1976) citează răspunsul bun al zinchemiei la instituirea regimului fără gluten în boala coeliacă. Diminuarea Zn seric ar putea traduce o hipoalbuminemie frecvent întîlnită în afecțiunile digestive.

• O altă cale posibilă ar putea fi reprezentată prin creșterea pierderilor intestinale în caz de *enteropatie exudativă*.

Scanned with OKEN Scanner

Un studiu intreprins pe 74 de sugari și copii mici malnutriți, majoritatea (75,67%) de etiologie digestivă (boală coeliacă, enterocolite trenante, lambliază, intoleranță la lapte de vacă) și numai 24,33% de cauză extradigestivă, a pus în evidență un Zn seric semnificativ scăzut (98,50± 27,10 μg% față de normal 130,45±31,7 μg%), scăderea fiind mai netă în suferințele gastrointestinale decît în distrofiile de cauză extradigestivă, majoritatea infecțioase. La 9 dintre sugarii cu malnutriție de cauză digestivă, care prezentau Zn seric mult scăzut (sub 100 μg%) și un marcat retard staturo-ponderal (minus în greutate de peste 20% și în lungime peste 2—3 cm.), pe lingă tratamentul obișnuit igieno-dietetic și medicamentos, li s-au administrat și Zn SO_4 cîte 50—100 mg./zi. Primul simptom care se influențează este inapetența, pofta de mîncare revenind în cîteva zile, în consecință rata de creștere depășește pe cea a lotului tratat fără adaus de Zn. Hipozincheмia se redresează treptat atingînd valorile normale aproximativ după o lună, iar parametrii antropologici se normalizează în cel mult 2 luni, față de recuperarea celor tratați fără adaus de zinc, care se face în medie în 3 luni (N. MIU și colab. 1979).

Acțiunea patogenă a deficitului de Zn este dificil de apreciat. Ar putea explica, cel puțin în parte, hipotrofiile din cursul enteropatiilor cronice precum și întîrzierile în cicatrizarea plăgilor prin intervenția directă a Zn în sinteza proteică (Mac KLEIN, 1977).

Dacă existența tulburărilor în metabolismul Zn din patologia digestivă este mult probabilă și confirmată de către unii autori, semnificația lor fiziopatologică rămîne încă imprecisă.

Ca dealtfel și în alte afecțiuni în care homeostazia Zn s-a dovedit a fi perturbată; actualmente nu este posibil să se afirme dacă variațiile întîlnite joacă un rol etiopatogenetic important în evoluția acestor maladii sau nu reprezintă decît perturbarea biologică secundară sau accesorie. Oricare ar fi situația, cunoașterea acestor modificări are o valoare de importanță practică, remedierea lor fiind necesară pentru ameliorarea sau vindecarea afecțiunii respective.

Variații ale zinchemiei în patologie au fost semnalate și în *cirozele hepatice* (VALLÉE, B. L., 1959). Scăderea semnificativă a Zn seric se acompaniază de o excreție urinară net crescută putînd atinge 37 μmol/24 ore. Dacă starea bolnavului se ameliorează acești parametri se normalizează. Cercetări efectuate în cirozele alcoolice (HALSTED, J. A., 1970) semnalează aceleași valori scăzute ale zincului care se însoțește de o hiperzincurie (700—2500 γ/zi) (valori normale 400—500 γ/zi), parametrii fiind cu atît mai alterați cu cît boala este mai severă. O parte din simptomele clinice ale cirozei alcoolice pot fi explicate prin carența de zinc. Concentrația scăzută

Scanned with OKEN Scanner

de Zn în ser se acompaniază de o diminuare semnificativă a conținutului său în ficat. Unii autori raportează un efect favorabil al sărurilor de Zn în ciroza etilică la fel ca și în cea nutrițională tropicală (THOMSON, 1978, GUPTA, MIGLANI, 1977, citați de QUILLARD). Aceste raporturi între zinc și ficat au fost confirmate în hepatitele toxice experimentale la tetraclorura de carbon, demonstrînd rolul protector al acestui oligoelement față de intoxicație (MIKAC—DEVIEN, 1970). Pe de altă parte, evidențierea zincului seric normal la 8 persoane cu hepatită ridică întrebarea dacă nu ar exista în cursul cirozei Laenec o carență relativă în Zn, condiționată de creșterea concentrației de alcool etilic sanguin, ținînd cont și de condițiile activității dehidrogenazei alcoolice în funcție de concentrația de alcool. Cercetări recente pun în evidență de asemenea valori scăzute ale Zn seric în hepatita cronică agresivă, ciroză (BURCH, R. E., 1975, SINKA, S. N., 1970); în schimb, BRISSOT, 1975, studiind comportarea Zn, a vitaminei A și a proteinei purtătoare de retinol *(retinol-binding-protein)*, în ciroze, confirmă importanța carenței de vitamină A în ciroze, dar pune la îndoială rolul zincului. După LINDEMAN, 1978, nu se poate încă preciza dacă hipozinchemia ciroticilor indică prezența deficienței în zinc sau diminuarea proteinelor serice purtătoare. Cu toate acestea într-un studiu efectuat de către Mc BEAN, L. D. și colab. nu se găsesc diferențe statistic semnificative între Zn tisular (os, mușchi, ficat, pancreas, rinichi) la persoane decedate prin accident și un lot de bolnavi decedați prin diferite afecțiuni care ar fi putut interesa homeostazia Zn.

În afara cirozei care rămîne actualmente una din rarele îmbolnăviri cunoscute ce se acompaniază de o creștere a excreției urinare a Zn ionizabil, variații ale zincuriei se mai semnalează și în alte boli. Excreția urinară a Zn (normal 400—500 γ/zi) este găsită constant crescută în *albuminurii,* explicabil prin faptul că Zn se găsește în ser legat de proteine. În *porfirinuria acută intermitentă* se pune în evidență în urină o uropofirină sub formă de complex zincic. Intervenția metalului în metabolismul porfirinelor pare certă, dar actualmente incomplet elucidată.

PERY și SCHROEDER, 1955, au semnalat o creștere accentuată a Zn urinar la *bolnavii tratați prin chelatori* (EDTA) la care a apărut cheratoza, evocînd avitaminoza B.

Studiul variațiilor Zn în ser și urină a permis să se întrevadă participarea sa în unele procese patologice cum ar fi unele *infecții* (pneumonie, bronșite, pielonefrite, erizipel) în care Zn seric a fost găsit net scăzut. Evoluția acestor parametri este paralelă cu febra. În cursul pirexiei Zn seric poate scădea pînă la valori de 60—80 γ/100 ml. În afara febrei se observă creșterea sa la valori nor-

Scanned with OKEN Scanner

male (120—140 γ/100 ml). Zn seric în schimb nu a prezentat variații, rămînînd între limitele normale în reumatismul articular acut, nefrite acute, ulcer gastroduodenal, diabet. În infarctul miocardic, VALKER (1978) raportează o scădere a concentrației zincului seric maximă în ziua a 2-a, ce revine la normal pînă în ziua a 8-a, modificările fiind mai accentuate în infarctul complicat cu tulburări de ritm și oprire cardiacă, ele lipsind în ischemia simplă. Hipozinchemia se însoțește de creșterea activități lactico- și malicodehidrogenazelor, test care ar reflecta gravitatea accidentelor cardiace, în cazul infarctului producîndu-se o gravă tulburare metabolică a mușchiului cardiac a cărei contracție se face în anaerobioză.

Paradoxal, diverși autori (VOLKOV, 1966, BUSTAMAN, 1976, citați de QUILLARD) au evidențiat o creștere a Zn plasmatic în *ateroscleroză*. Mai semnificativă pare creșterea raportului *Zn/Cu*. Un aport crescut de Zn în apă sau alimente cu un raport Zn/Cu egal 40 crește colesterolemia ceea ce îl face pe KLEVAY să afirme că o alimentație bogată în fitați și calciu care inhibă absorbția Zn, asociate cu exerciții fizice care duc la importante pierderi de Zn prin transpirație, ar avea un rol preventiv în privința coronaropatiilor.

În unele domenii de patologie, interferențele între metabolismul Zn și Cu se multiplică (PRASAD, 1978, SANDSTEAD, 1978). Astfel în *cancerul* gastric scăderea zinchemiei pare semnificativă dar mai valoros este raportul Cu/Zn (ARAKI, 1978, citat de QUILLARD). De asemenea, studiul lui VERSIECK, J. și colab., raportează o scădere semnificativă a zinchemiei cu creșterea Cu și Mn seric în metastazele hepatice, cu atît mai netă cu cît cazurile au avut o evoluție mai nefavorabilă. În celelalte neoplasme cercetările sînt contradictorii.

O altă legătură directă există între Zn și anhidraza carbonică eritrocitară, variațiile lor evoluînd paralel cu hematocritul și concentrația hemoglobinei, așa cum se întîlnește la *anemici, poliglobulici* și *leucemici*. În anemia pernicioasă, dimpotrivă, concentrația zincului seric este scăzută 80—90 γ/100 ml, în timp ce conținutul în zinc și activitatea anhidrazei carbonice eritrocitare sînt crescute, independent de creșterea taliei hematiilor. Sub tratament, zincul seric eritrocitar și anhidraza carbonică revin la normal. În anemia cu celulele falciforme se remarcă de asemenea o creștere a anhidrazei carbonice și a conținutului în zinc a eritrocitelor.

Se știe că la copil, conținutul în zinc eritrocitar diferă de al adultului. Este 1/4 la naștere față de adult, se dublează la sfîrșitul primului an și atinge valori normale între 10—12 ani. S-a invocat în etiologia unor *cianoze* sau *dispnei ireductibile la nou-născuți* un deficit în anhidrază carbonică. Singurul tratament ar fi transfuzia de hematii adulte.

Scanned with OKEN Scanner

Importanța Zn a fost dovedită la *nanicii hipogonadici* de către PRASAD, 1961. O anchetă făcută de DENVER pe 350 copii cu vîrsta medie de 4 ani găsește un procent de 37% cu retard statural. Toți aceștia aveau o concentrație de Zn foarte scăzută în plasmă și în păr. Băieții par mai sensibili la această carență decît fetele. O suplimentare a hranei cu zinc a dus la reluarea creșterii.

Un regim carențat în Zn în perioada graviditătii se repercută asupra dezvoltării fetale, ducînd, la șobolani, în 50% la resorbția embrionului și provocînd 100% malformații ale sistemului nervos central și pulmonar, (HURLEY, 1971). De asemenea, la copiii proveniți din mame cu acrodermatită, care au supraviețuit fără tratament, s-au semnalat un procent ridicat de *malformații congenitale* (HAMBIDGE, 1975).

Scăderea acuității gustative și *olfactive* în hipozinchemie a fost semnalată de către HENKIN, 1976.

În patologia oculară, BRUGERIE (1978), cercetînd modificările apărute în *keratocon*, găsește zincul seric crescut iar pe cel lacrimal scăzut. Tot atunci, E. DELACROUX, studiind *nevritele optice* toxice, apărute după etanbutol, găsește în mod obișnuit o hipozinchemie marcată; sugerează existența unei corelații între riscul ocular și concentrația zincului seric dinaintea începerii tratamentului. Valori mai mici de 0,7 mg/l reprezintă un risc crescut singur, iar mai mari de 1 mg/l riscul este aproape nul. Determinarea acestui parametru înaintea oricărui tratament constituie un mijloc de prevenire și permite să se aprecieze riscul apariției tulburărilor oculare produse de către etanbutol (vezi fig. 31).

HALSTED (1974) face legătura între retinenreductaza din retină și discromatopsia ca prim semn al nevritei optice și atrage atenția asupra participării Zn în metabolismul și transportul vitaminei A. Studiile lui SMITH, J. K. și colab. (1973) demonstrează rolul Zn în menținerea concentrației normale de vit. A în plasmă, precizînd că el este indispensabil pentru mobilizarea normală a vitaminei din ficat. Acest fapt explică în parte motivul pentru care unele cazuri de *hipovitaminoză* A nu răspund la vitamino-A-terapie, dar se influențează favorabil după o suplimentare în zinc; se pare că metalul este absolut necesar pentru formarea retinol-binding-proteina.

Diverse studii vin să demonstreze că *boala Pick*, anomalie ereditară cu demență precoce prin degenerescență cerebrală, are raporturi cu anomalii ale metabolismului Zn. CONSTANTINIDIS J., 1977, studiază relațiile între boala Pick și Alzheimer în funcție de metabolismul Zn. El găsește o creștere a Zn tisular (hipocamp), a Zn globular (hematii), a Zn seric și a excreției urinare în boala Pick și mai scăzut în Alzheimer. Disulfiranul și EDTA-calcic, chelator

Scanned with OKEN Scanner

Risc de accident ocular sub EMB	Zinchemia înainte de EMB
Nul	> 1 mg / l
Nedeterminat	de la 0,70 – 1 mg/l
Cert	< 0,70 mg/l

Fig. 31. Risc de accident ocular sub etanbutol, după E. Delacroux şi colab., 1978.

de Zn, cresc excreția urinară, dar nu și în boala Alzheimer. Faptele permit să se admită existența unei supraîncărcări cu Zn în țesuturi în maladia Pick, confirmată prin ameliorarea clinică înregistrată după tratamentul cu EDTA și probabil o insuficiență în zinc în boala Alzheimer. Se știe că Zn este vehiculat în ser în principal de către albumine și alfa-1-globuline. În boala Pick unii autori găsesc o creștere a alfa-1-globulinelor, corelînd faptele cu o anomalie primară sau secundară a transportului Zn de către proteinele sanguine plasmatice. Se emite ipoteza unor relații cu glutamatdehidrogenaza, enzimă conținătoare de Zn, care ar putea avea un rol important dacă se ține seama că acidul glutamic este un neuromediator sinaptic la nivelul fibrelor din hipocamp. Și alte studii relatează fapte de experiență care se referă la rolul Zn în patologia umană, dar nu permit să se spună care este anomalia fundamentală în metabolismul Zn din aceste boli, rămînînd deci deschisă problema originii tulburărilor și a mecanismului de acțiune al Zn la nivelul diverselor organe umane.

În ultimii ani, au apărut studii privind rolul Zn în *cicatrizarea* plăgilor și a arsurilor. PORIES (1967) constată o ameliorare a cicatrizării plăgilor chirurgicale, repriza epitelială făcîndu-se de două ori mai rapid decît în mod obișnuit prin tratamentul cu sulfat de zinc. Alte lucrări relatează acțiunea Zn asupra vindecării escarelor, a ulcerelor gambei sau granuloamelor postoperatorii ale urechii (GEAVES, 1972, HAEGER și LANNER 1974, citați de QUILLARD). În privința intervenției Zn în cicatrizarea arsurilor, părerile sînt divergente. LAFARGUE (1976) găsește o scădere marcată a Zn seric și din păr, cu o eliminare crescută urinară. Zn sanguin revine la normal cînd cicatrizarea este aproape completă. Rezultatele lui BARCIA (1970) sînt discordante. De fapt divergențele par să fie doar aparente: se știe că zincul este eficient în terapie numai la persoanele carențate. De asemenea, că deficitul în acest metal nu se datorește numai lip-

Scanned with OKEN Scanner

sei de aport ci și inhibiției acțiunii biologice a Zn printr-un exces de Ca, Cu și Mn. Deci reacția la zincoterapie variază după ansamblul condițiilor minerale ale bolnavului respectiv.

HALLMANS, în 1978, obține o acțiune favorabilă în cicatrizarea plăgilor prin tratamentul local de aplicații cu oxid, peroxid sau sulfat de zinc. Utilizarea ^{65}Zn a permis să se dovedească și să se măsoare absorbția locală. La animalele tratate fără pansament topic de Zn se notează o scădere a zinchemiei și a zincuriei cu creșterea în Zn hepatic, dar fenomenele nu se obțin la cele tratate local.

Cercetările lui PRASAD, A., 1963 și apoi ale lui RAHMAT, 1974, vin să susțină și acțiunea trofică locală a sărurilor de Zn, prin intervenția farmacologică directă a anionului. Zn se acumulează în ariile devitalizate ale zonelor ulcerate ducînd la proliferare fibroblastică și la grăbirea cicatrizării.

O acțiune binefăcătoare a Zn s-a remarcat și în tratamentul *acneei*. După 4 săptămîni de administrare a $ZnSO_4$ per os, asociat sau nu cu vitamina A, se produce o scădere a numărului pustulelor și papulelor. Asocierea zincului cu vitamina A nu s-a dovedit mai eficace decît zincul singur (FITZHERBER, 1976, MICHAELSON, 1977, VALQUIST, 1978). Zn este eficace în această afecțiune dermatologică, fiindcă stimulează sinteza unor prostaglandine.

Recent a fost descrisă o **hiperzinchemie familială,** descoperită întîmplător de către SMITH (1977), concentrația sanguină fiind de 2—3 chiar de 6 ori mai mare la membrii familiei decît normalul, excesul de Zn fiind legat de albumină. Nu pare să aibă asociată o patologie clinică manifestă, deci semnele clinice lipsesc și nu necesită tratament. Este vorba despre o boală ereditară cu transmitere autosomal dominantă, datorită probabil unui deficit în sinteza Zn-metalotioneinei din eritrocite și hepatocite, ceea ce face ca Zn să nu mai poată fi absorbit și să treacă masiv în circulație, fără a mai fi stocat în ficat (HENNIG, A., 1972).

Intoxicația cu Zn se întîlnește rar la om, care tolerează bine concentrații mari în alimente. Între necesarul zilnic și dozele toxice se pare că există o limită largă. Organismul uman poate absorbi 200 mg Zn elementar în doze zilnice fracționate pe o perioadă mai lungă de timp, fără efecte toxice aparente (MERTZ, W, 1971).

O cauză posibilă de intoxicație este poluarea industrială și cazuri excepționale se pot întîlni prin păstrarea laptelui în vase de zinc, care prin coroziune îmbogățesc concentrația în zinc.

În schimb, zincul, prezent în doze ridicate într-un regim alimentar, poate produce efecte antagoniste asupra altor bioelemente și în consecință deficite secundare în Cu, Fe, Cd, însoțite de anemie și osteoporoză.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicația propriu-zisă are loc de obicei prin supradozarea sărurilor de Zn sau prin inhalarea de pulbere, simptomatologia fiind dependentă de calea de pătrundere. Toxicitatea sărurilor de Zn este încă controversată în literatura de specialitate, variază după forma de administrare și ionizare a Zn, ceea ce face să se ivească divergențe de păreri. Nici dozele mortale ale sărurilor solubile, cum ar fi sulfatul de zinc, nu sînt exact cunoscute. S-au întîlnit cazuri în care absorbția per os, a unei cantități mai mari de 30 gr, $ZnSO_4$ nu a dus la sfîrșit letal, în timp ce cantități mult mai mici, cîteva decigrame, analoage dozelor terapeutice, au produs accidente. Persoanele mai tinere prezintă o sensibilitate superioară la concentrații mărite de Zn, comparativ cu cei mai vîrstnici (DURING, R., 1978).

S-a semnalat și toxicitatea percutantă după administrarea zilnică timp de mai mulți ani (BECK, 1978).

Ingerarea de săruri solubile cauzează precipitarea protoplasmei în mucoasa intestinală și se însoțește de simptome digestive: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale.

Inhalarea pulberei de zinc duce la „febra de fum metalic" ce se traduce prin frisoane, febră, hiperleucocitoză.

GALBERY, E. D. M. și colab., comunică semnele unei intoxicații de Zn la o femeie supusă hemodializei: grețuri, vărsături, febră apărută brusc, asociată la o anemie gravă, paralel cu creșterea accentuată a Zn în plasmă 700 μg/100 ml și în eritrocite, 3500 μg/100 ml.

Tratamentul intoxicației cu Zn este cel simptomatic, la care se pot asocia chelatori de Zn: EDTA cu Ca + Mg, și cu efect mai net, crescînd excreția urinară, disulfiram. Rezultatele sînt apreciate, în general, a fi bune.

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Carențele minore, fără simptomatologie clinică manifestă, se pot remedia printr-o alimentație echilibrată, rațională. Un deficit de Zn primar sau secundar, cu o simptomatologie clinică mai mult sau mai puțin completă răspunde în general bine la suplimentarea medicamentoasă cu Zn. Posologia este diferită fiind dependentă de vîrstă, gravitatea deficitului, de posibilitățile de absorbție și de utilizare a Zn, de ionizarea metalului. Timpul de administrare variază de la săptămîni, luni sau ani.

În afară de acțiunea substitutivă, sărurile de Zn au în administrare locală și o acțiune astringentă, antiseptică și chiar antifungică. Aceasta din urmă ar avea la bază un mecanism competitiv

Scanned with OKEN Scanner

al ionului de zinc cu Mg^{2+} și Mn^{2+}, esențiali în activitatea metabolică a bacteriilor și fungilor.

Sărurile solubile, în funcție de concentrație, prezintă în soluție o acțiune astringentă și corozivă pe mucoase, datorită formării de proteinați insolubili.

În afecțiunile inflamatorii ale pielii, oxidul de zinc are o acțiune adsorbantă și protectoare, iar la sărurile acizilor organici predomină acțiunea antifungică.

Calea de administrare poate fi orală, endovenoasă și topic locală. Absorbția tegumentară a fost dovedită experimental prin ^{65}Zn. Să nu se piardă din vedere posibilitatea intoxicațiilor pe cale cutanată.

Forma cea mai solubilă și absorbabilă este *sulfatul de zinc*. RONAGHY și colab. (1969), administrînd 28 mg Zn/zi, timp de 10 luni, copiilor școlari din Iran care prezentau nanism și hipogonadism, obțin o augmentare a ratei de creștere și a dezvoltării sexuale.

LEREBOURS, E. (1978) publică observația cu privire la cazul unei fetițe de 3 luni care după înțărcare prezintă simptomatologia clinică a unei acrodermatite enteropatice, formă majoră, cu răspuns satisfăcător la administrarea $ZnSO_4$ cîte 100 mg/zi. Tulburările digestive se ameliorează după prima săptămînă de tratament, leziunile cutanate regreseză în două săptămîni, creșterea ponderală se reia treptat, cîștigînd 1,5 kg în 2 luni; părul începe să-i crească, dispărînd alopecia, iar Zn seric de la 0,50 mg/l ajunge, la sfîrșitul lunii, la 1,65 mg/l (normal 1 mg $\pm$ 0,20). Întreruperea tratamentului provoacă în 15 zile o reșută clinică și biochimică, ce se redresează la reluarea tratamentului, pentru ca după 3 luni de tratament continuu, totul să reintre în normal.

RÎMNICEANU, I. recomandă în tratamentul per os sulfatul heptahidrat de zinc sub formă de capsule a 220 mg, de 3 ori pe zi, după mese, doza pentru copil fiind pe jumătate.

H. PICARD, 1973, recomandă *sarea acidului glutamic* în concentrație de 0,0235 gr/100 ml. Obține rezultate favorabile în sindroamele adipozogenitale, zincul avînd un efect reglator al tulburărilor funcționale hipofizare, în special al funcțiilor gonadotrope, fie singur, fie asociat opoterapiei pe bază de extracte hipofizare.

Un efect incomplet și tranzitoriu în sindroamele deficitului de zinc s-a obținut și prin *diodoxikinoleina* 0,48 mg/zi; necesitînd uneori creșterea dozei, comportă riscul atrofiei optice.

În cursul alimentației parenterale totale, prevenirea deficitului de zinc este ușor de realizat prin adăugarea sistematică a ionului în soluție, care să conțină 2,86 mg Zn pe 40 ml, în asociație cu alte oligoelemente a căror rol este la fel de important pentru organism. Controlul regulat al zinchemiei este bine să intre în bilanțul de

Scanned with OKEN Scanner

supraveghere al alimentației parenterale prelungite totale, evitîndu-se în felul acesta, într-o oarecare măsură, dificultățile de interpretare legate de o doză izolată și permițînd să se deceleze și să se corecteze într-un stadiu infraclinic deficitul de Zn.

AMBLARD (1977), semnalează apariția unei acrodermatite enteropatice la bolnavii cu ileită Crohn alimentați parenteral timp de o lună. După 10 zile de tratament, zincul seric ajunge de la 20 µg/100 ml, la valori normale de 155 micrograme/100 ml., iar după încă două săptămîni bolnavul revine la o stare normală cutanată și digestivă. Tratamentul a constat în administrarea zilnică de 47 mg gluconat de Zn și 0,60 gr cloriodochină per os. De remarcat că doza slabă de gluconat de zinc este totuși suficientă deoarece efectul se potențează prin adăugarea dozei obișnuite de diiodohidrochinoleină (un comprimat conține 300 mg Zn).

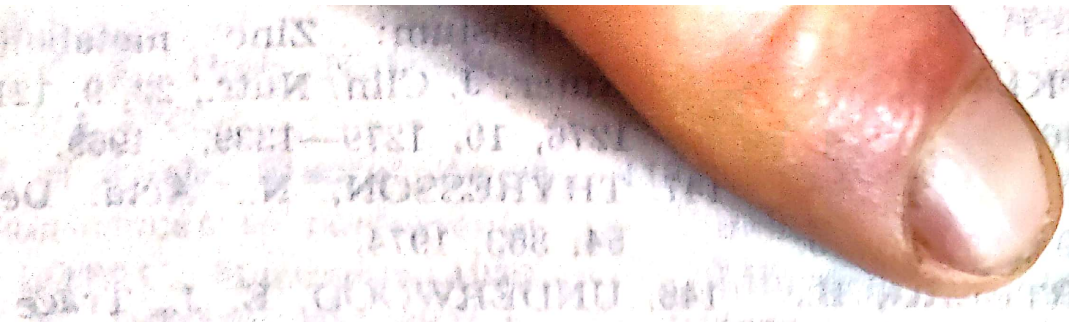
Aproximativ aceeași posologie o recomandă și K. KARAYLCIN, G. P. (1976), în pică, de 2 ori 225 mg/zi, administrat per os crește zincul seric de la 27,3 µg/100 ml la 343 µg/100 ml, în de curs de 4 luni, cînd simptomatologia dispare complet.

În general, aportul medicamentos de zinc în tratamentul deficitelor se dovedește eficace. Posibilitatea instalării carenței de zinc în patologia umană este diferită, fiind dată de un aport ailmentar insuficient, o utilizare crescută tisulară, o pierdere mărită (urină, transpirație) sau printr-o anomalie congenitală de metabolism. Nu în toate stările patologice care se însoțesc de hipozinchemie se poate preciza dacă scăderea zincului este cauza sau consecința bolii, dar și într-un caz și în celălalt zincul este necesar în tratament, fie cu rol substitutiv, fie patogenetic.

BIBLIOGRAFIE

1. APGAR, J., Amer. J. Physiol., 215, 160, 1968.
2. ASHMORE, C. R. și colab., Science, 160, 319, 1968.
3. ARAKAWA, T. și colab., Am. J. Cl. Nutr., 29, 197—204, 1976.
4. ABERNATHY, R. T. și colab., Am. J. Clin. Nutr., 25, 980, 1972.
5. AMBLARD, P., REYMOND, J. M. și colab., Nouv. Présse méd., 6, 12, 1051, 1977.
6. BECHETOILLE, H., Bull. Soc. Franç. Ophtalm., 87, 227—232, 1976.
7. BANDON, J. J., FONTAINE, I. L. și colab., Nouv. Présse Méd., 4, 20, 1975.
8. McBEAN, L. D. și colab., Am. J. Clin. Nutr., 25, 672—677, 1972.
9. BRAUN, O., FALCO, O., Münch. Med. Vsch., 119, 7—8, 1977.
10. BRAUN, O. H. și colab., Europ. J. Ped., 125, 153—162, 1977.
11. BRITTON, W. N., HILL, C. H., Fed. Proc., 26, 523, 1967.
12. BYRD, C. A., MATRONE, G., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119, 347, 1965.

Scanned with OKEN Scanner



Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut 1984. Bun de tipar: 20. 03. 1984. Comanda nr. 2446
Coli de tipar: 12,50. Hîrtie: Velină 70 g/mp
Format: 61×86/16

Tiparul executat sub comanda nr. 613
la ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ
Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146
Republica Socialistă România

La consultarea lucrării, cititorul este rugat să țină seama de următoarele îndreptări:

Pag.	Rînd	În loc de	Se va citi
124	4 jos	poliglobulina	poliglobulia
144	15 jos	clinică	chimică
146	17 sus	S_4^{2-}	SO_4^{2-}
174	11 jos	triptofanpirolize	triptofanpirolaza
184	3 jos	lecticodehidrogenaza	lacticodehidrogenaza
179	Fig. 30	Coloanele albe reprezintă normalul; prima coloană haşurată vertical, proteinele la malnutriți; ultima coloană, γ-globulinele la mainutriți	

Scanned with OKEN Scanner